



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 354 824**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 239/00 (2006.01)

C07D 231/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05816516 .8**

(96) Fecha de presentación : **04.11.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1812440**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **01.08.2007**

(54) Título: **Pirazolo[1,5-a]pirimidinas útiles como inhibidores de proteínas cinasas.**

(30) Prioridad: **04.11.2004 US 625446 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.03.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.03.2011

(73) Titular/es: **VERTEX PHARMACEUTICALS, Inc.**
130 Waverly Street
Cambridge, Massachusetts 02139, US

(72) Inventor/es: **Stamos, Dean;**
Jiménez, Juan-Miguel;
Aronov, Alex;
Knegt, Ronald;
Come, Jon, R.;
Charrier, Jean-Damien y
Li, Pan

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de proteínas cinasas, particularmente cinasas de la familia Tec, Aurora cinasas y c-Met. La invención proporciona también composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención, y el uso de las composiciones en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de diversos trastornos. La invención proporciona también procedimientos para preparar los compuestos de la invención.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La familia Tec de tirosinas cinasas no receptoras desempeña un papel central en la señalización a través de receptores antigénicos, tales como los receptores TCR, BCR y Fcε, y son esenciales para la activación de células T. La delección de Itk en ratones da como resultado una proliferación reducida, inducida por el receptor de células T (TCR), y una secreción de las citocinas IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 e IFN-γ. Itk se ha visto implicado en asma alérgica y dermatitis atópica.

Las cinasas de la familia Tec también son esenciales para el desarrollo y activación de las células B. Los pacientes con mutaciones en Btk tienen un profundo bloqueo en el desarrollo de las células B, que da como resultado la ausencia casi completa de linfocitos B y células del plasma, niveles de Ig gravemente reducidos y una profunda inhibición de la respuesta humoral para reclutar antígenos. La delección de Btk en ratones tiene un profundo efecto sobre la proliferación de células B, inducida por anti-IgM, e inhibe las respuestas inmunes a los antígenos tipo II independientes del timo.

Las cinasas Tec también desempeñan un papel en la activación de mastocitos, a través del receptor de IgE de alta afinidad (FcεRI). Itk y Btk se expresan en mastocitos y se activan por entrecruzamiento de FcεRI. Los mastocitos murinos deficientes en Btk tienen una desgranulación reducida y una disminución de la producción de citocinas proinflamatorias después del entrecruzamiento de FcεRI. La deficiencia de Btk también da como resultado una disminución de las funciones efectoras de los macrófagos.

Las proteínas Aurora son una familia de tres serina/treonina cinasas altamente relacionadas (denominadas Aurora-A, -B y -C), que son esenciales para la progresión celular a través de la fase mitótica del ciclo celular. Específicamente Aurora-A desempeña un papel crucial en la maduración y segregación del centrosoma, la formación del huso mitótico, y la segregación fidedigna de cromosomas. Aurora-B es una proteína cromosómica pasajera que

desempeña un papel fundamental en la regulación del alineamiento de los cromosomas en la placa meta-fásica, en el punto de comprobación del ensamblaje del huso, y también en la terminación correcta de la citocinesis.

La sobre-expresión de Aurora-A (Aurora-2), Aurora-B (Aurora-1) o Aurora-C se ha observado en una serie de cánceres humanos, incluyendo colorectal, de ovario, gástrico, y adenocarcinomas invasivos del tracto digestivo.

Numerosos estudios han demostrado ahora que la reducción o inhibición de Aurora-A o -B en líneas celulares de cáncer humano por ARNsi, anticuerpos dominantes negativos o neutralizantes, alteraciones del progreso a través de mitosis con acumulación de células con ADN 4 N. En algunos casos, esto va seguido de endo-reduplicación y muerte celular.

El receptor de tirosina cinasa c-Met está sobre-expresado en un porcentaje significativo de cánceres humanos y se amplifica durante la transición entre tumores primarios y metástasis. Los diversos cánceres en los que está implicado c-Met incluyen, aunque sin limitación, adenocarcinoma gástrico, cáncer renal, carcinoma microcítico de pulmón, cáncer colorectal, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer de hígado, cáncer pancreático, y cáncer de mama. c-Met también está implicada en aterosclerosis, fibrosis de pulmón, trastornos alérgicos, trastornos autoinmunes, y afecciones asociadas con transplante de órganos.

Por consiguiente, hay una gran necesidad de desarrollar compuestos útiles como inhibidores de proteínas cinasas. En particular, sería deseable desarrollar compuestos que son útiles como inhibidores de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) y proteínas cinasas de la familia Aurora, así como c-Met, particularmente dados los tratamientos inadecuados disponibles actualmente para la mayoría de los trastornos implicados en su activación.

Los documentos WO 98/54093, WO 2004/052315 A2 y WO 00/53605 describen compuestos útiles para tratar enfermedades y afecciones dependientes de tirosina cinasa. El documento WO 02/066481 A1 describe derivados de pirimidina para la inhibición de la proliferación celular.

SUMARIO DE LA INVENCION

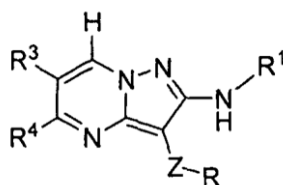
Se ha descubierto ahora que los compuestos de la presente invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de proteínas cinasas. En ciertas realizaciones, estos compuestos son eficaces como inhibidores de proteínas cinasas de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), cinasas de la familia Aurora y/o c-Met. Estos compuestos tienen las fórmulas I', II, III o

IV como se definen en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para tratar o prevenir una diversidad de enfermedades, trastornos o afecciones. Los compuestos proporcionados por la presente invención también son útiles para el estudio de cinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de rutas de transducción de señales intracelulares mediadas por dichas cinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de cinasa.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I':



Fórmula I'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

15 R es $-(C=Q)R^{2a}$, CN, o Y; en la que

Y es un anillo de heterociclilo, arilo o heteroarilo, monocíclico o bicíclico, de 5-10 miembros; cada Y está independiente y opcionalmente sustituido con 0-5 J^Y ;

Q es O, NH, NR' , o S;

20 R' es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de halo, alifático C_{1-6} , NO_2 , NH_2 , $-N(\text{alquil } C_{1-6})$, $-N(\text{alquil } C_{1-6})_2$, SH, $-S(\text{alquil } C_{1-6})$, OH, $-O(\text{alquil } C_{1-6})$, $-C(O)(\text{alquil } C_{1-6})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(\text{alquil } C_{1-6})$, o $-C(O)N(\text{alquil } C_{1-6})_2$;

R^{2a} es alifático C_{1-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 5-10 miembros, OR^5 , o $N(R^5)_2$; cada R^{2a} está independiente y opcionalmente sustituido con 0-5 J^{2a} ;

25 R^1 es H, $-C(O)(\text{alquil } C_{1-6})$, $-C(O)O(\text{alquil } C_{1-6})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(\text{alquil } C_{1-6})$, $-C(O)N(\text{alquil } C_{1-6})_2$; o alifático C_{1-6} ; cada R^1 está opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de halo, haloalquilo C_{1-6} , alifático C_{1-6} , NO_2 , NH_2 , $-N(\text{alquil } C_{1-6})$, $-N(\text{alquil } C_{1-6})_2$, SH, $-S(\text{alquilo } C_{1-6})$, OH, o $-O(\text{alquil } C_{1-6})$;

30 Z es un enlace o alifático C_{1-6} , en el que hasta dos unidades metileno de la cadena alifática están opcional e independientemente reemplazadas por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, en una disposición químicamente estable;

cada R^3 y R^4 es, independientemente, H, halógeno, alcoxi C_{1-6} , $N(R^5)_2$, CN, NO_2 , o U_m-V en la

que m es 0 ó 1;

V es H, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalifático C_{3-10} , heterociclilo de 5-10 miembros, o alifático C_{1-12} en la que hasta dos unidades metileno de la cadena de alquilideno están opcional e independientemente reemplazadas por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, en una disposición químicamente estable; V está opcionalmente sustituido con 0-4 R^8 ;

U es una cadena de alquilideno C_{1-12} en la que hasta dos unidades metileno de la cadena están opcional e independientemente reemplazadas por -NH-, $-NR^2$ -, -O-, -S-, $-CO_2$ -, -OC(O)-, $-C(O)CO$ -, $-C(O)-C(O)$ NH-, $-C(O)NR^5$ -, $-C(=N-CN)$ -, -NHCO-, $-NR^5CO$ -, -NHC(O)O-, $-NR^5C(O)O$ -, SO_2NH -, $-SO_2NR^5$ -, $-NHSO_2$ -, $-NR^5SO_2$ -, -NHC(O)NH-, $-NR^5C(O)NH$ -, -NHC(O) NR^5 -, $-NR^5C(O)NR^5$ -, $-OC(O)NH$ -, $-OC(O)NR^5$ -, -NHNH-, -NHN R^5 -, $-NR^5NR^5$ -, $-NR^5NH$ -, $-NHSO_2NH$ -, $-NR^5SO_2NH$ -, $-NHSO_2NR^5$ -, $-NR^5SO_2NR^5$ -, -SO-, - SO_2 -, -PO-, $-PO_2$ - o -POR^U-; U está opcionalmente sustituido con 0-6 J^U ;

R^5 es haloalquilo C_{1-4} , $-C(O)COR^6$ -, $-C(O)R^6$ -, $-C(O)OR^6$ -, $-C(O)N(R^6)_2$ -, $-SO_2R^6$ -, alquil C_{0-6} -heterociclilo, alquil C_{0-6} -heteroarilo, alquil C_{0-6} -arilo, alquil C_{0-6} -cicloalifático o alifático C_{1-6} en las que hasta tres unidades metileno de la cadena alifática están opcional e independientemente reemplazadas por -NR"-, -O-, -S-, $-CO_2$ -, -OC(O)-, $-C(O)CO$ -, $-C(O)-$, $-C(O)NR$ "-, -NR"CO-, -NR"C(O)O-, $-SO_2NR$ "-, -NR"SO₂-, $-C(O)NR"NR$ "-, -NR"C(O)NR"-, -OC(O)NR"-, -NR"NR"-, -NR"SO₂NR"-, -SO-, $-SO_2$ -, -PO-, $-PO_2$ -, o -POR"- en una disposición químicamente estable; cada R^5 está independiente y opcionalmente sustituido con 0-5 J^{R^5} ; o dos grupos R^5 tomados junto con el átomo al que están enlazados, se unen opcionalmente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-10 miembros; en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido con 0-4 J' ;

R^6 es H, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alquil C_{0-6} -heterociclilo, alquil C_{0-6} -heteroarilo, alquil C_{0-6} -arilo, alquil C_{0-6} -cicloalifático, o alifático C_{1-6} en las que hasta dos unidades metileno de la cadena alifática están opcional e independientemente reemplazadas por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, en una disposición químicamente estable; cada R^6 está independiente y opcionalmente sustituido con 0-5 J^{R^6} ; o dos grupos R^6 tomados junto con el átomo al que están enlazados, se unen opcionalmente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-10 miembros; en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido con 0-4 J'' ;

R^8 es halógeno, haloalquilo C_{1-4} , fenilo, heterociclilo de 5-8 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -OR⁶-, $-N(R^6)_2$ -, -SR⁶-, NO₂-, CN-, $-COOR^6$ -, $-C(O)N(R^6)_2$ -, $-SO_2R^6$ -, $-SO_2N(R^6)_2$ -, $-NR^6C(O)R^6$ -, $-C(O)R^6$ -, $-OC(O)R^6$ -, $NR^6C(O)O-R^6$ -, $-NR^6SO_2-R^6$ -, $-C(O)NR^6N(R^6)_2$ -, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$ -, $-OC(O)N(R^6)_2$ -, $-NR^6N(R^6)_2$ -, $-NR^6SO_2N(R^6)_2$ o alifático C_{1-12} , en las que

hasta tres unidades metileno de la cadena alifática pueden estar opcionalmente interrumpidas con $-C(O)R^6$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-NR^6CO(R^6)-$, $-O-$, $-NR^6-$ o $-S-$; cada R^8 está independiente y opcionalmente sustituido con 0-5 J^{R8} ;

5 cada J^Y , J^{2a} , J^u , J^{R5} , J^{R6} , J^{R8} , J^i , y J^s se selecciona independientemente entre $N(R^9)_2$, SR^9 , OR^9 , halo, CN, NO_2 , $COOR^9$, $C(O)R^9$, SO_2R^9 , SOR^9 , $-X-CF_3$, $-X-SH$, $-X-OH$, haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , $-X-(arilo C_{6-10})$, heteroarilo de 5-10 miembros, $-X-(heteroarilo de 5-10 miembros)$, cicloalifático C_{3-10} , $-X-(cicloalifático C_{3-10})$, heterociclilo de 5-10 miembros, $-X-(heterociclilo de 5-10 miembros)$, o X;

10 X es alifático C_{1-12} en la que hasta dos unidades metileno de la cadena de alquilideno está opcional e independientemente reemplazadas por $-NH-$, $-NR''-$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NR''-$, $-C(=N-CN)$, $-NHCO-$, $-NR''CO-$, $-NHC(O)O-$, $-NR''C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2NR''-$, $-NHSO_2-$, $-NR''SO_2-$, $NHC(O)NH-$, $-NR''C(O)NH-$, $-NHC(O)NR''-$, $-NR''C(O)NR''$, $-OC(O)NH-$, $-OC(O)NR''-$, $-NHNH-$, $-NHNHNR''-$, $-NR''NR''-$, $-NR''NH-$, $-NHSO_2NH-$, $-NR''SO_2NH-$, $-NHSO_2NR''-$, $-NR''SO_2NR''-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-PO-$, $-PO_2-$, o $-POR''-$; en una disposición químicamente estable; en las que R'' es H o alifático C_{1-6} ;

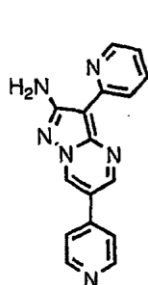
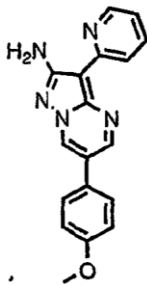
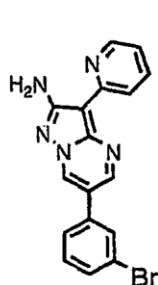
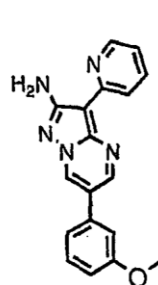
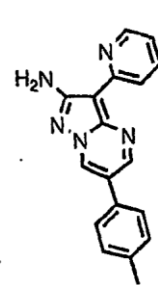
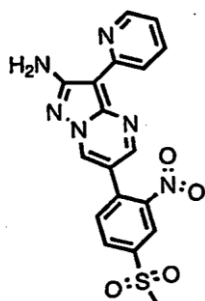
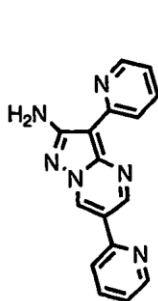
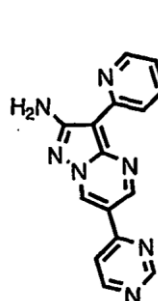
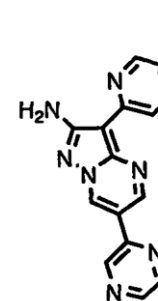
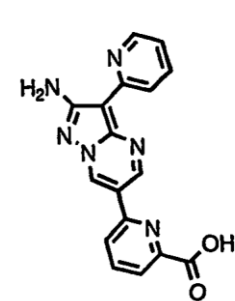
15 cada J^Y , J^{2a} , J^u , J^{R5} , J^{R6} , J^i , y J^s está opcional e independientemente sustituido con 0-4 apariciones de $N(R^9)_2$, SR^9 , OR^9 , halo, CN, NO_2 , $COOR^9$, $C(O)R^9$, SO_2R^9 , SOR^9 , $-X-CF_3$, $-X-SH$, $-X-OH$, haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , $-X-(arilo C_{6-10})$, heteroarilo de 5-10 miembros, $-X-(heteroarilo de 5-10 miembros)$, cicloalifático C_{3-10} , $-X-(cicloalifático C_{3-10})$, heterociclilo de 5-10 miembros, $-X-(heterociclilo de 5-10 miembros)$, o X;

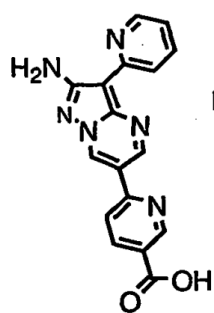
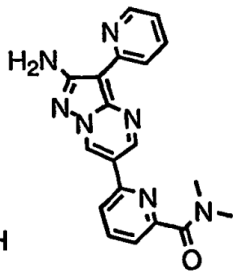
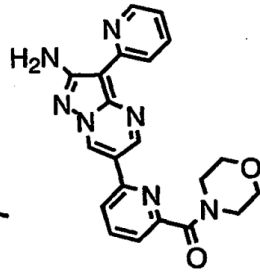
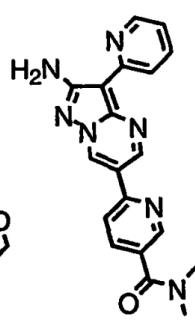
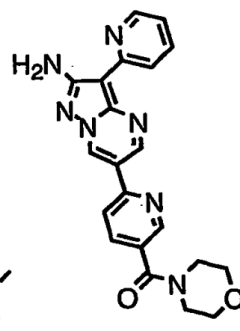
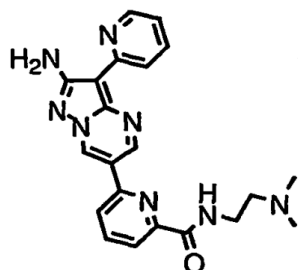
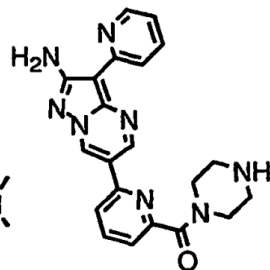
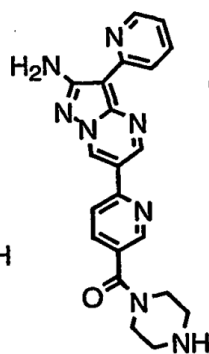
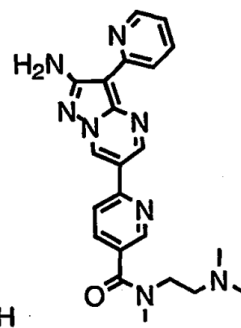
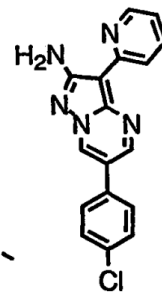
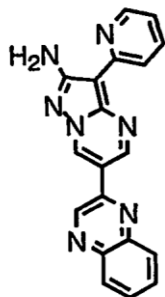
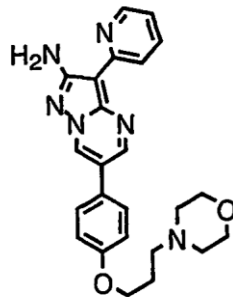
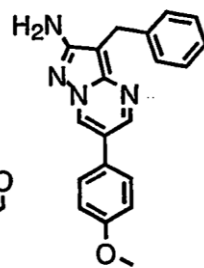
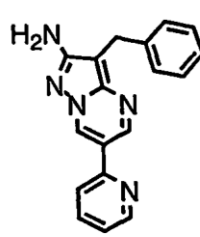
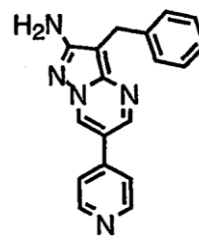
20 R^9 es H, alifático C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , $-X-(arilo C_{6-10})$, heteroarilo de 5-10 miembros, $-X-(heteroarilo de 5-10 miembros)$, cicloalifático C_{3-10} , $-X-(cicloalifático C_{3-10})$, heterociclilo de 5-10 miembros, $-X-(heterociclilo de 5-10 miembros)$ o X, o en la que dos R^9 , tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclilo de 5-10 miembros, en la que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de halo, CN, NO_2 , $-COOH$, $-COO(alquil C_{1-6})$, $-C(O)H$, SO_2H , $SO_2(alquil C_{1-6})$, haloalifático C_{1-6} , NH_2 , $-NH(alquil C_{1-6})$, $-N(alquil C_{1-6})_2$, SH , $-S(alquil C_{1-6})$, OH , $-O(alquil C_{1-6})$, $-C(O)(alquil C_{1-6})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(alquil C_{1-6})$, $-C(O)N(alquil C_{1-6})_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(alquil C_{1-6})$, o $-C(O)N(alquil C_{1-6})_2$, haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , $-X-(arilo C_{6-10})$, heteroarilo de 5-10 miembros, $-X-(heteroarilo de 5-10 miembros)$, cicloalifático C_{3-10} , $-X-(cicloalifático C_{3-10})$, heterociclilo de 5-10 miembros, $-X-(heterociclilo de 5-10 miembros)$, o X, con lo que se excluyen los siguientes compuestos:

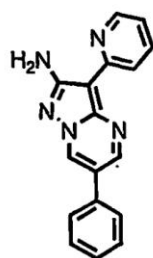
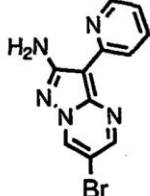
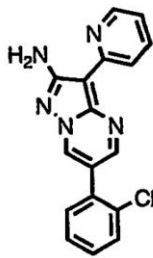
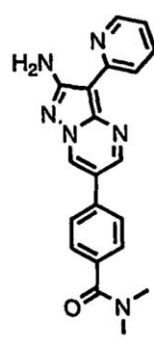
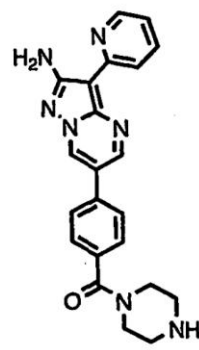
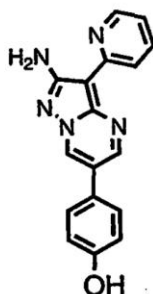
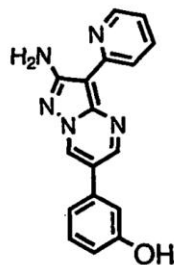
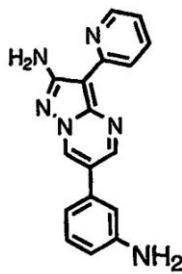
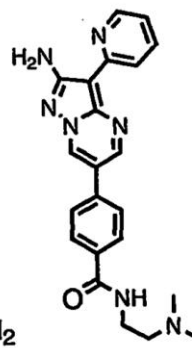
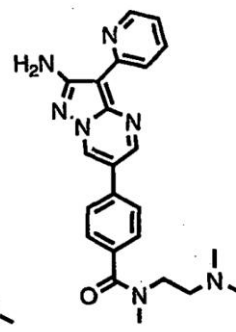
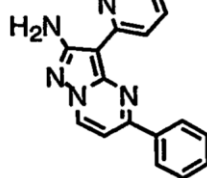
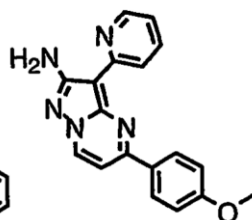
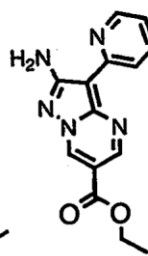
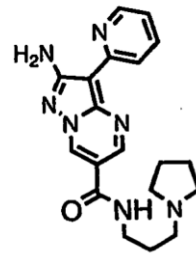
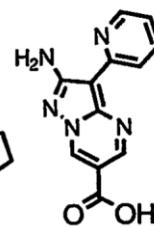
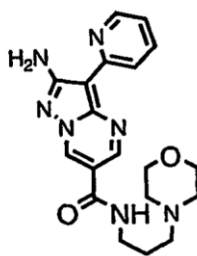
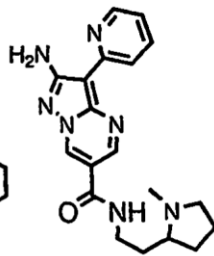
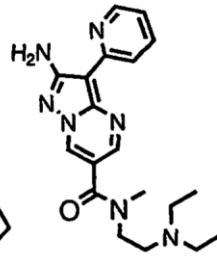
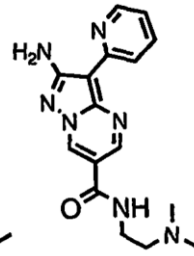
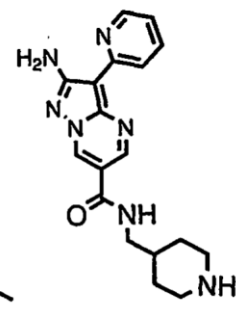
35 - 3-(2-amino-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)azo-4,6-dimetiltieno[2,3-b]piridina,

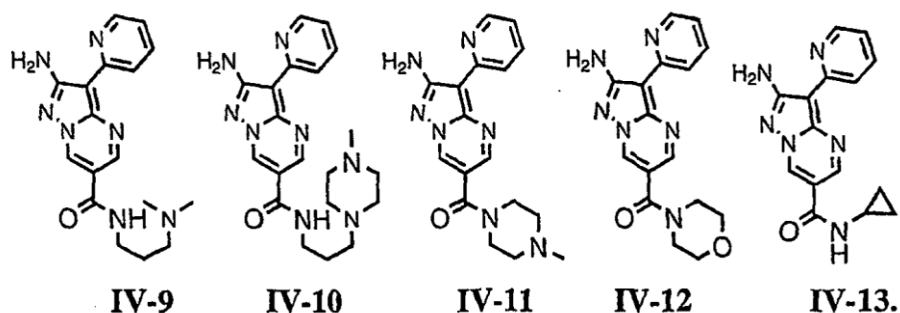
- 5-fenil-3-fenilazo-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilamina.

En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre uno de los siguientes:

**I-1****I-2****I-3****I-4****I-5****I-6****I-7****I-8****I-9****I-10**

**I-11****I-12****I-13****I-14****I-15****I-16****I-17****I-18****I-19****I-20****I-21****I-22****I-23****I-24****I-25**

**II-1****II-2****II-3****II-4****II-5****II-6****II-7****II-8****II-9****II-10****III-1****III-2****IV-1****IV-2****IV-3****IV-4****IV-5****IV-6****IV-7****IV-8**



En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, la composición comprende adicionalmente un agente para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, inflamatoria, proliferativa, hiperproliferativa, o una enfermedad mediada inmunológicamente, incluyendo rechazo de órganos o tejidos transplantados y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

La invención proporciona también procedimientos de inhibición de la actividad de la familia cinasa Tec en una muestra biológica *in vitro* que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la invención o una composición que comprende dicho compuesto. En realizaciones adicionales, el procedimiento comprende inhibir la actividad de Itk. La invención proporciona también el uso de un compuesto de la presente invención o una composición que comprende dicho compuesto en la preparación de un medicamento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre una enfermedad autoinmune, inflamatoria, proliferativa, o hiperproliferativa o una enfermedad mediada inmunológicamente. En otras realizaciones, el tratamiento comprende administrar a dicho paciente un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, inflamatoria, proliferativa, hiperproliferativa, o una enfermedad mediada inmunológicamente, incluyendo rechazo de órganos o tejidos transplantados y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en el que dicho agente terapéutico adicional es apropiado para la enfermedad que se está tratando; y dicho agente terapéutico adicional se administra junto con dicha composición como una sola forma de dosificación, o por separado de dicha composición, como parte de una forma de dosificación múltiple.

En otras realizaciones, la enfermedad o trastorno es asma, rinitis aguda, alérgica, rinitis atrófica, rinitis crónica, rinitis membranosa, rinitis estacional, sarcoidosis, pulmón de granjero, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriática y enfermedad de Reiter),

enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, psoriasis, esclerosis sistémica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pémfigo, pémfigo bulloso, epidermolisis bullosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilias cutáneas, uveítis, alopecia, queratoconjuntivitis vernal, enfermedad celiaca, proctitis, gastro-enteritis eosinófila, mastocitosis, pancreatitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, alergias relacionadas con la comida, esclerosis múltiple, arterosclerosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus sistémico, eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome nefrítico, fascitis eosinófila, síndrome hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome de Sezary y púrpura trombocitopénica idiopática, reestenosis después de angioplastia, tumores, arterosclerosis, lupus sistémico eritematoso, rechazo de aloinjerto incluyendo, sin limitación, rechazo de aloinjerto agudo y crónico posterior por ejemplo, transplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; y enfermedad crónica de injerto frente a huésped.

La invención proporciona un compuesto de fórmula I':



Fórmula I'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R es $-(C=Q)R^{2a}$, CN, o Y; en la que

Y es un anillo de heterociclilo, arilo, o heteroarilo, monocíclico o bicíclico, de 5-10 miembros; cada Y está independiente y opcionalmente sustituido con 0-5 J^Y;

Q es O, NH, NR', o S;

R' es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de halo, alifático C₁₋₆, NO₂, NH₂, -N(alquil C₁₋₆), -N(alquil C₁₋₆)₂, SH, -S(alquil C₁₋₆), OH, -O(alquil C₁₋₆), -C(O)(alquil C₁₋₆), -C(O)NH₂, -C(O)N(alquil C₁₋₆), o -C(O)N(alquil C₁₋₆)₂;

R^{2a} es alifático C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 5-10 miembros, OR⁵, o N(R⁵)₂; cada R^{2a} está independiente y opcionalmente sustituido con 0-5 J^{2a};

R¹ es H, -C(O)(alquil C₁₋₆), -C(O)O(alquil C₁₋₆), -C(O)NH₂, -C(O)N(alquil C₁₋₆), -C(O)N(alquil C₁₋₆)₂; o alifático C₁₋₆; cada R¹ está opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de halo, haloalquilo C₁₋₆, alifático C₁₋₆, NO₂, NH₂, -N(alquil C₁₋₆), -N(alquil C₁₋₆)₂, SH, -S(alquil C₁₋₆), OH, o -O(alquil C₁₋₆);

Z es un enlace o alifático C₁₋₆ en la que hasta dos unidades metileno de la cadena alifática

están opcional e independientemente reemplazadas por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, en una disposición químicamente estable;

cada R^3 y R^4 es, independientemente, H, halógeno, alcoxi C_{1-6} , $N(R^5)_2$, CN, NO_2 , o U_m-V en la que m es 0 ó 1;

5 V es H, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalifático C_{3-10} , heterociclilo de 5-10 miembros, o alifático C_{1-12} , en la que hasta dos unidades metileno de la cadena de alquilideno están opcional e independientemente reemplazadas por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, en una disposición químicamente estable; V está opcionalmente sustituido con 0-4 R^8 ;

10 U es una cadena de alquilideno C_{1-12} en la que hasta dos unidades metileno de la cadena están opcional e independientemente reemplazadas por -NH-, - NR^5 -, -O-, -S-, - CO_2 -, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O) NR^5 -, -C(=N-CN), -NHCO-, - NR^5CO -, -NHC(O)O-, - $NR^5C(O)O$ -, - SO_2NH -, - SO_2NR^5 -, - $NHSO_2$ -, - NR^5SO_2 -, -NHC(O)NH-, -NRC(O)N-H-, -NHC(O) NR^5 -, - $NR^5C(O)NR^5$ -, -OC(O)NH-, -OC(O) NR^5 -, -NHNH-, -NHN R^5 -, - NR^5NR^5 -, - NR^5NH -, - $NHSO_2NH$ -, - NR^5SO_2NH -, - $NHSO_2NR^5$ -, - $NR^5SO_2NR^5$ -, -SO-, - SO_2 -, -PO-, - PO_2 -, o - POR^5 -; U está opcionalmente sustituido con 0-6 J^U ;

15 R^5 es haloalquilo C_{1-4} , -C(O) COR^6 -, -C(O) R^6 -, -C(O) OR^6 -, -C(O) $N(R^6)_2$ -, - SO_2R^6 -, alquil C_{0-6} -heterociclilo, alquil C_{0-6} -heteroarilo, alquil C_{0-6} -arilo, alquil C_{0-6} -cicloalifático o alifático C_{1-6} en la que hasta tres unidades metileno de la cadena alifática están opcional e independientemente reemplazadas por - NR -, -O-, -S-, - CO_2 -, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O) NR -, - NR CO-, - NR C(O)O-, - SO_2NR -, - NR SO $_2$ -, -C(O) NR NR-, - NR C(O) NR -, -OC(O) NR -, "NR"NR-, - NR SO $_2NR$ -, -SO-, - SO_2 -, -PO-, - PO_2 -, o -POR- en una disposición químicamente estable; cada R^5 está independiente y opcionalmente sustituido con 0-5 J^{R^5} ; o dos grupos R^5 tomados junto con el átomo al que están enlazados, se unen opcionalmente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-10 miembros; en la que dicho anillo está opcionalmente sustituido con 0-4 J' ;

25 R^6 es H, alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , alquil C_{0-6} -heterociclilo, alquil C_{0-6} -heteroarilo, alquil C_{0-6} -arilo, alquil C_{0-6} -cicloalifático, o alifático C_{1-6} en la que hasta dos unidades metileno de la cadena alifática están opcional e independientemente reemplazadas por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, en una disposición químicamente estable; cada R^6 está independiente y opcionalmente sustituido con 0-5 J^{R^6} ; o dos R^6 grupos tomados junto con el átomo al que están enlazados, se unen opcionalmente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-10 miembros; en la que dicho anillo está
35 opcionalmente sustituido con 0-4 J'' ;

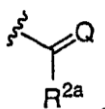
- R^8 es halógeno, haloalquilo C_{1-4} , fenilo, heterociclilo de 5-8 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, $-OR^6$, $-N(R^6)_2$, $-SR^6$, NO_2 , CN , $-COOR^6$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^6$, $-C(O)R^6$, $-OC(O)R^6$, $-NR^6C(O)O-R^6$, $-NR^6SO_2-R^6$, $-C(O)NR^6N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6N(R^6)_2$, $-NR^6SO_2N(R^6)_2$ o alifático C_{1-12} , en la que hasta tres unidades metileno de la cadena alifática pueden estar opcionalmente interrumpidas con $-C(O)R^6$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-NR^6CO(R^6)-$, $-O-$, $-NR^6-$, o $-S-$; cada R^8 está independiente y opcionalmente sustituido con 0-5 J^{R8} ;
- 5 cada J^Y , J^{2a} , J^u , J^{R5} , J^{R6} , J^{R8} , J' , y J'' se selecciona independientemente entre $N(R^9)_2$, SR^9 , OR^9 , halo, CN , NO_2 , $COOR^9$, $C(O)R^9$, SO_2R^9 , SOR^9 , $-X-CF_3$, $-X-SH$, $-X-OH$, haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , $-X-(arilo C_{6-10})$, heteroarilo de 5-10 miembros, $-X-(heteroarilo de 5-10 miembros)$, cicloalifático C_{3-10} , $-X-(cicloalifático C_{3-10})$, heterociclilo de 5-10 miembros, $-X-(heterociclilo de 5-10 miembros)$, o X ;
- 10 X es alifático C_{1-12} en la que hasta dos unidades metileno de la cadena de alquilideno están opcional e independientemente reemplazadas por $-NH-$, $-NR''-$, $-O-$, $-S-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NR''-$, $-C(=N-CN)$, $-NHCO-$, $-NR''CO-$, $-NHC(O)O-$, $-NR''C(O)O-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2NR''-$, $-NHSO_2-$, $-NR''SO_2-$, $-NHC(O)NH-$, $-NR''C(O)NH-$, $-NHC(O)NR''-$, $-NR''C(O)NR''$, $-OC(O)NH-$, $-OC(O)NR''-$, $-NHNH-$, $-NHNHNR''-$, $-NR''NR''-$, $-NR''NH-$, $-NHSO_2NH-$, $-NR''SO_2NH-$, $-NHSO_2NR''-$, $-NR''SO_2NR''-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-PO-$, $-PO_2-$, o $-POR''-$; en una disposición químicamente estable; en la que
- 15 R'' es H o alifático C_{1-6} ;
- 20 cada J^Y , J^{2a} , J^u , J^{R5} , J^{R6} , J' , y J'' está opcional e independientemente sustituido con 0-4 apariciones de $N(R^9)_2$, SR^9 , OR^9 , halo, CN , NO_2 , $COOR^9$, $C(O)R^9$, SO_2R^9 , SOR^9 , $-X-CF_3$, $-X-SH$, $-X-OH$, haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , $-X-(arilo C_{6-10})$, heteroarilo de 5-10 miembros, $-X-(heteroarilo de 5-10 miembros)$, cicloalifático C_{3-10} , $-X-(cicloalifático C_{3-10})$, heterociclilo de 5-10 miembros, $-X-(heterociclilo de 5-10 miembros)$, o X ;
- 25 R^9 es H , alifático C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , $-X-(arilo C_{6-10})$, heteroarilo de 5-10 miembros, $-X-(heteroarilo de 5-10 miembros)$, cicloalifático C_{3-10} , $-X-(cicloalifático C_{3-10})$, heterociclilo de 5-10 miembros, $-X-(heterociclilo de 5-10 miembros)$ o X , o en la que dos R^9 , tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclilo de 5-10
- 30 miembros, en la que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de halo, CN , NO_2 , $-COOH$, $-COO(alquil C_{1-6})$, $-C(O)H$, SO_2H , $SO_2(alquil C_{1-6})$, haloalifático C_{1-6} , NH_2 , $-NH(alquil C_{1-6})$, $-N(alquil C_{1-6})_2$, SH , $-S(alquil C_{1-6})$, OH , $-O(alquil C_{1-6})$, $-C(O)(alquil C_{1-6})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(alquil C_{1-6})$, $-C(O)N(alquil C_{1-6})_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(alquil C_{1-6})$, o $-C(O)N(alquil C_{1-6})_2$, haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , $-X-(arilo C_{6-10})$, heteroarilo de 5-10 miembros, $-X-(heteroarilo de 5-10 miembros)$,
- 35

cicloalifático C_{3-10} , -X-(cicloalifático C_{3-10}), heterociclilo de 5-10 miembros, -X-(heterociclilo de 5-10 miembros), o X, con lo que se excluyen los siguientes compuestos:

- 3-(2-amino-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)azo-4,6-dimetiltieno[2,3-b]piridina,
- 5-fenil-3-fenilazo-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilamina.

En algunas realizaciones de fórmula I', si R^4 es H, entonces R^3 es distinto de H. En otras realizaciones, R^4 es H y R^3 es distinto de H. En otras realizaciones, Z es un enlace. En otras realizaciones, R^1 es H.

En algunas realizaciones de fórmula I', R es



En otras realizaciones, Q es N u O. En otras realizaciones, R^{2a} es OR^5 , $N(R^5)_2$, o heterociclilo de 5-8 miembros. En otras realizaciones, el heterociclilo de 5-8 miembros contiene 1-2 átomos de nitrógeno. En otras realizaciones adicionales, el heterociclilo de 5-8 miembros está opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de alifático C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , CN, halo, OH, O-(alifático C_{1-6}), NH_2 , NH (alifático C_{1-6}), N (alifático C_{1-6})₂, bencilo, $-CH_2$ -(piridilo), o $-CH_2$ -pirrolidinilo.

En algunas realizaciones de fórmula I', R^{2a} es $N(R^5)_2$. En otras realizaciones, R^5 es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre heterociclilo de 5-8 miembros, -(alquil C_{1-6})-(heterociclilo de 5-8 miembros), heteroarilo de 5-6 miembros -(alquil C_{1-6})-(heteroarilo de 5-6 miembros), fenilo, -(alquil C_{1-6})-(fenilo), cicloalifático C_{3-10} , -(alquil C_{1-6})-(cicloalifático C_{3-10}) y alifático C_{1-6} en la que hasta tres unidades metileno de la cadena alifática están opcional e independientemente reemplazadas por $-NR''$ -, $-O$ -, o $-S$ - en una disposición químicamente estable. En otras realizaciones adicionales, R^5 es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, $-CH_2$ -(heteroarilo de 5-6 miembros), fenilo, bencilo, y alifático C_{1-6} en la que hasta una unidad metileno de la cadena alifática está opcional e independientemente reemplazada por $-NR''$ -, $-O$ -, o $-S$ en una disposición químicamente estable.

En algunas realizaciones de fórmula I', J^{R5} es halo, CN, haloalquilo C_{1-4} , o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, bencilo, heterociclilo de 5-8 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, CH_2 -(heteroarilo de 5-6 miembros), CH_2 -(heterociclilo de 5-8 miembros), y alifático C_{1-6} en la que hasta dos unidades metileno de la cadena de alquilideno están opcional e independientemente reemplazadas por $-NR''$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-C(O)$ -, $-SO$ -, o $-SO_2$ -, en una disposición químicamente estable. En otras realizaciones, J^{R5} es halo, CN, fenilo,

bencilo, CH₂-(piridilo), CH₂-(pirrolidinilo), o alifático C₁₋₆ en la que hasta dos unidades metileno de la cadena de alquilideno están opcional e independientemente reemplazadas por -NR⁻, -O-, o -S-.

En algunas realizaciones de fórmula I', R es Y. En otras realizaciones, Y es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo. En otras realizaciones adicionales, Y es un heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido. En otras realizaciones adicionales, Y es un anillo de piridina opcionalmente sustituido con 0-4 J^Y. En otras realizaciones, Y es un anillo de 2-piridina opcionalmente sustituido con 0-4 J^Y.

En algunas realizaciones de fórmula I', J^Y es halo, CN, NO₂, haloalifático C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alquil C₁₋₆-(heteroarilo de 5-6 miembros), cicloalifático C₃₋₁₀, (alquil C₁₋₆)-(cicloalifático C₃₋₁₀), heterociclilo de 5-8 miembros, alquil C₁₋₆-(heterociclilo de 5-8 miembros), o alifático C₁₋₁₂ en la que hasta dos unidades metileno de la cadena de alquilideno están opcional e independientemente reemplazadas por -NR⁻, -O-, -S-, -C(O)-, -SO-, o -SO₂- en una disposición químicamente estable. En otras realizaciones, J^Y es halo, CN, NO₂, CF₃, alifático C₁₋₆, fenilo, bencilo, -O-bencilo, piperidinilo, pirrolidinilo, -NR(alquil C₁₋₆), -O(alquil C₁₋₆), -S(alquil C₁₋₆), OH, SH, o NH₂.

En algunas realizaciones de fórmula I', cada R³ y R⁴ es, independientemente, U_m-V. En otras realizaciones, V es H, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalifático C₃₋₁₀, o heterociclilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 0-4 R⁸. En otras realizaciones, V es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, o heterociclilo de 5-8 miembros. En otras realizaciones adicionales, V es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o morfolinilo. En otras realizaciones más, V es fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones de fórmula I', R³ es U_m-V; m es 1, y U es alifático C₁₋₆ en la que hasta dos unidades metileno de la cadena alifática están opcional e independientemente reemplazadas por -C(O)-, -C(O)NR⁵-, o -C(O)O-. En otras realizaciones, U es -C(O)NR⁵-. En otras realizaciones adicionales, V es fenilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones de fórmula I', R³ es U_m-V, m es cero y V es arilo o heteroarilo.

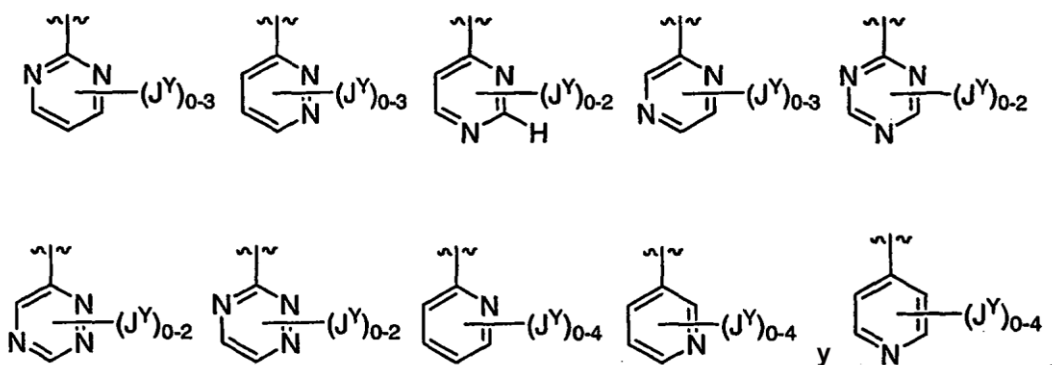
En algunas realizaciones de fórmula I', R⁸ es halógeno, haloalquilo C₁₋₄, fenilo, heterociclilo de 5-8 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -OR⁶, -N(R⁶)₂, -SR⁶, NO₂, CN, -COOR⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁶)₂, -NR⁶C(O)R⁶, -C(O)R⁶, -NR⁶SO₂-R⁶, -C(O)NR⁶N(R⁶)₂, o alifático C₁₋₁₂, en la que hasta tres unidades metileno de la cadena alifática

pueden estar opcionalmente interrumpidas con $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{NR}^6\text{CO}(\text{R}^6)-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^6-$, o $-\text{S}-$. En otras realizaciones, R^8 es $-\text{OR}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, o heterociclilo de 5-7 miembros. En otras realizaciones más, R^8 es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$ o $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$.

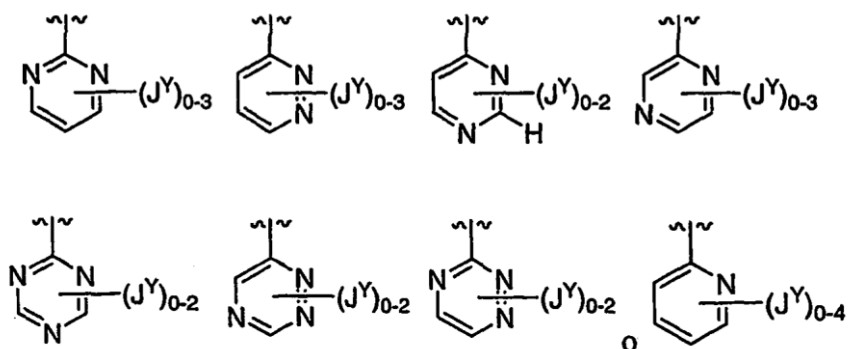
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula I', R^6 es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre heterociclilo de 5-8 miembros, $-(\text{alquil } \text{C}_{1-6})-(\text{heterociclilo de 5-8 miembros})$, bencilo, $-(\text{alquil } \text{C}_{1-6})-(\text{heteroarilo de 5-8 miembros})$, y alifático C_{1-6} en la que hasta dos unidades metileno de la cadena alifática están opcional e independientemente reemplazadas por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, en una disposición químicamente estable. En otras
- 10 realizaciones, R^6 es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre un heterociclilo de 5-8 miembros y alifático C_{1-6} en la que hasta dos unidades metileno de la cadena alifática están opcional e independientemente reemplazadas por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, en una disposición químicamente estable.

- En algunas realizaciones de fórmula I', $\text{J}^{\text{R}6}$ se selecciona entre alquilo C_{1-6} , halo, CN, OH, $-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$, NH_2 , $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$, y $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})_2$. En algunas realizaciones de fórmula
- 15 I', J" se selecciona entre alifático C_{1-6} , halo, CN, OH, $-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$, NH_2 , $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$, $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$, heteroarilo de 5-6 miembros, $-\text{CH}_2-(\text{heteroarilo de 5-6 miembros})$, heterociclilo de 5-6 miembros, $-\text{CH}_2-(\text{heterociclilo de 5-6 miembros})$, y alifático C_{1-6} en la que hasta dos unidades metileno de la cadena alifática están opcional e
- 20 independientemente reemplazadas por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, en una disposición químicamente estable.

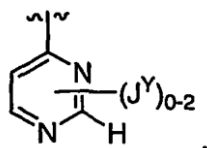
En algunas realizaciones de fórmula I', Z es un enlace y R se selecciona entre



En ciertas realizaciones, R se selecciona entre



En otras realizaciones, R es

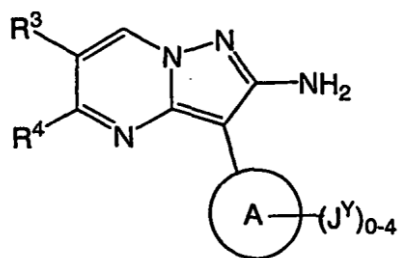


En algunas realizaciones de fórmula I', J^Y se selecciona entre -X-(arilo C₆₋₁₀), -X-
 5 (heteroarilo de 5-10 miembros), -X-(cicloalifático C₃₋₁₀), -X-(heterociclilo de 5-10 miembros), o X.
 En algunas realizaciones, X es alifático C₁₋₁₂ en la que hasta dos unidades metileno de la
 cadena de alquilideno están opcional e independientemente reemplazadas por NR["]-, -O-, -S-, -
 C(O)-, -SO-, o -SO₂-. En otras realizaciones, X es alifático C₁₋₁₂ en la que hasta una unidad
 metileno está opcional e independientemente reemplazada por -NR["]-. En otras realizaciones
 10 adicionales, al menos un NR["]- está unido directamente a R.

En otras realizaciones de fórmula I', J^Y es un grupo opcionalmente sustituido
 seleccionado entre arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalifático C₃₋₁₀, y heterociclilo
 de 5-10 miembros. En otras realizaciones, J^Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OR["], SR["], o N(R["])₂.

En algunas realizaciones de fórmula I', R está sustituido con 2 apariciones de J^Y en la
 15 que un J^Y se selecciona entre -X-(arilo C₆₋₁₀), -X-(heteroarilo de 5-10 miembros), -X-
 (cicloalifático C₃₋₁₀), -X-(heterociclilo de 5-10 miembros), o X y el otro J^Y se selecciona entre H,
 halo, CN, NO₂, CF₃, OR["], SR["], N(R["])₂, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalifático C₃₋₁₀,
 o heterociclilo de 5-10 miembros. En otras realizaciones, R está sustituido con 2 apariciones
 de J^Y, en la que un J^Y se selecciona entre X y el otro J^Y se selecciona entre H, halo, CN, NO₂,
 20 CF₃, OR["], SR["], o N(R["])₂.

En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula II:

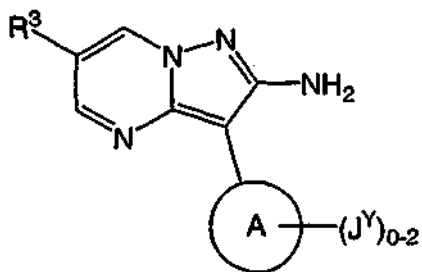


II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el Anillo A es Y.

En otras realizaciones de fórmula II, si R⁴ es H, entonces R³ es distinto de H. En otras realizaciones, R⁴ es H y R³ es distinto de H.

5 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula III:



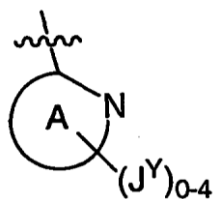
III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

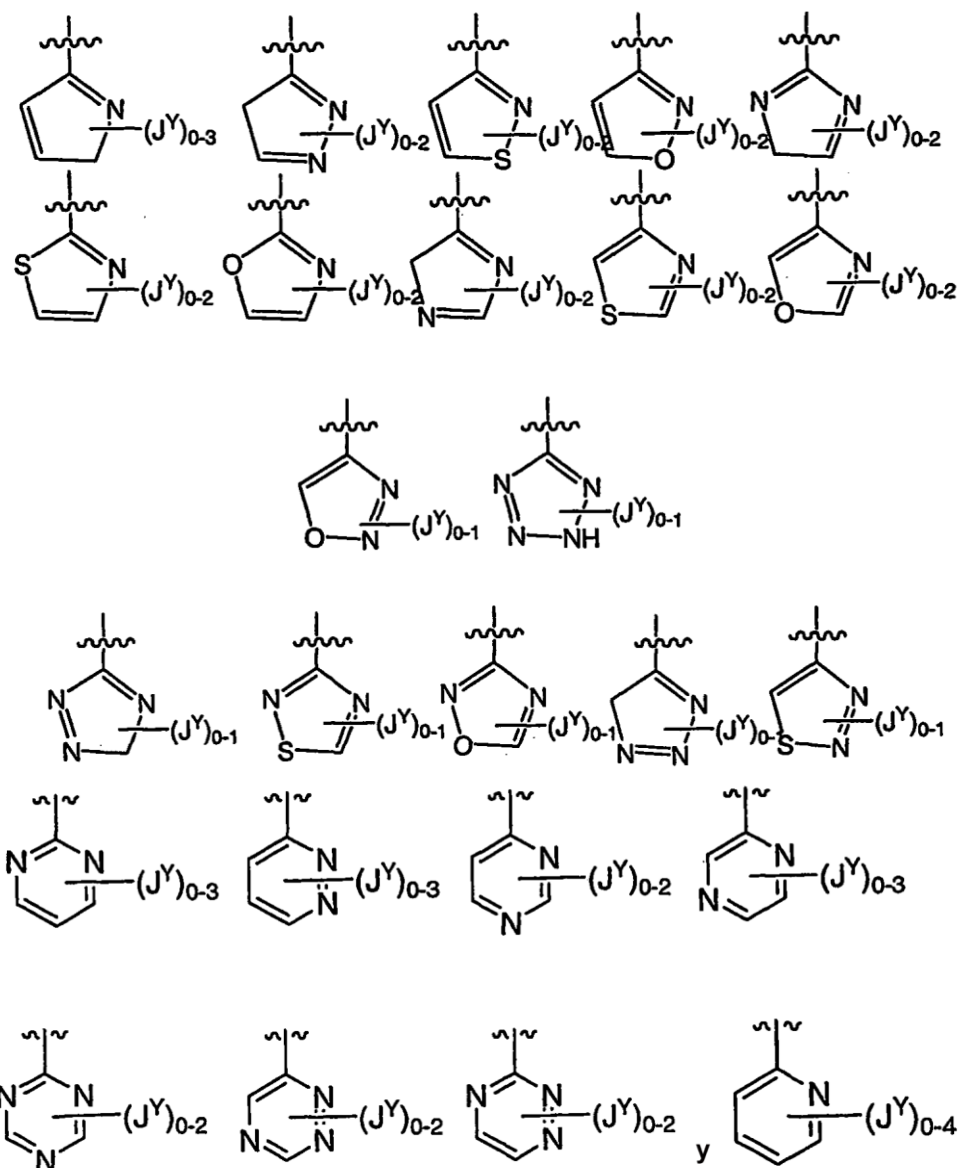
R³ es halógeno, alifático C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, N(R⁵)₂, CN, NO₂, o U_{m-V};

el Anillo A es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-8 miembros.

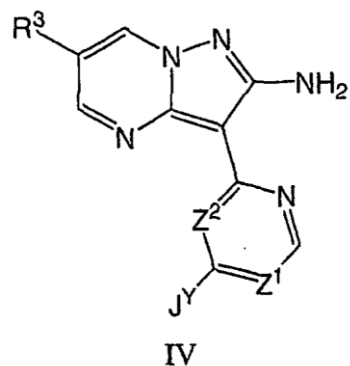
10 En algunas realizaciones de fórmula III, el Anillo A tiene la fórmula



En otras realizaciones, el Anillo A tiene una fórmula seleccionado entre el grupo que consiste en:



En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula IV:



5 en la que cada uno de Z^1 y Z^2 es CH o N y R^3 es como se ha definido para la fórmula III.

En algunas realizaciones de fórmula IV, Z^2 es CH. En algunas realizaciones, Z^1 es N o

CH. En otras realizaciones, Z^1 es N y Z^2 es CH. En otras realizaciones, Z^1 y Z^2 son ambos CH.

En algunas realizaciones de fórmula IV, R^3 es alifático C_{1-6} . En otras realizaciones, R^3 es alquilo C_{1-3} .

En algunas realizaciones de fórmula IV, J^Y está opcionalmente sustituido $-N(R^9)_2$. En otras realizaciones, J^Y está opcionalmente sustituido $-NHR^9$. En otras realizaciones, J^Y es $-N(R^9)_2$ opcionalmente sustituido, en la que dichos dos R^9 forman un heterociclilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto seleccionado de la Tabla 5.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmulas I', II, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, la composición comprende un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, inflamatoria, proliferativa, hiperproliferativa, o una enfermedad mediada inmunológicamente, incluyendo rechazo de órganos o tejidos transplantados y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

En algunas realizaciones, la invención proporciona un procedimiento de inhibición de la actividad de las cinasas de la familia Tec en una muestra biológica *in vitro*, procedimiento que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmulas I', II, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende dicho compuesto. En otras realizaciones, el procedimiento comprende inhibir la actividad de Itk.

En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmulas I', II, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende dicho compuesto en la preparación de un medicamento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección en un paciente que lo necesite, donde dicha enfermedad o afección se selecciona entre una enfermedad autoinmune, inflamatoria, proliferativa, o hiperproliferativa o una enfermedad mediada inmunológicamente. En otras realizaciones, el tratamiento comprende administrar a dicho paciente un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, inflamatoria, proliferativa, hiperproliferativa, o una enfermedad mediada inmunológicamente, incluyendo rechazo de órganos o tejidos transplantados y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), donde dicho agente terapéutico adicional es apropiado para la enfermedad que se está tratando; y dicho agente terapéutico adicional se administra junto con dicha composición como una sola forma de dosificación, o por separado de dicha composición, como parte de una forma de dosificación múltiple.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno a tratar es asma, rinitis aguda, alérgica, rinitis atrófica, rinitis crónica, rinitis membranosa, rinitis estacional, sarcoidosis, pulmón de granjero, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriática y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, psoriasis, esclerosis sistémica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pémfigo, pémfigo bulloso, epidermolisis bullosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilias cutáneas, uveítis, alopecia, queratoconjuntivitis vernal, enfermedad celiaca, proctitis, gastro-enteritis eosinófila, mastocitosis, pancreatitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, alergias relacionadas con la comida, esclerosis múltiple, arterosclerosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus sistémico, eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome nefrítico, fascitis eosinófila, síndrome hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome de Sezary y púrpura trombocitopénica idiopática, reestenosis después de angioplastia, tumores, arterosclerosis, lupus sistémico eritematoso, rechazo de aloinjerto incluyendo, sin limitación, rechazo de aloinjerto agudo y crónico posterior, por ejemplo, a transplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; y enfermedad crónica de injerto frente a huésped.

En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmulas I', II, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende dicho compuesto en la preparación de un medicamento para inhibir la actividad de la cinasa c-Met en un paciente o una muestra biológica.

En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmulas I', II, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende dicho compuesto en la preparación de un medicamento para tratar o reducir la gravedad de un cáncer en un paciente que lo necesite. En otras realizaciones, el tratamiento comprende adicionalmente administrar a dicho paciente un agente quimioterapéutico, en el que el agente quimioterapéutico se administra junto con dicha composición como una sola forma de dosificación, o por separado de dicha composición, como parte de una forma de dosificación múltiple.

En otras realizaciones, el cáncer es cáncer renal. En otras realizaciones, el cáncer se selecciona entre un glioblastoma, un carcinoma gástrico o un cáncer seleccionado entre cáncer de colon, mama, próstata, cerebro, hígado, pancreático o pulmón. En otras realizaciones, el cáncer es carcinoma gástrico. En otras realizaciones, el cáncer es glioblastoma o un cáncer seleccionado entre mama, colon o hígado.

En otras realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmulas I', II, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende dicho compuesto en la preparación de un medicamento para inhibir o reducir la gravedad de la metástasis tumoral en un paciente que lo necesite.

5 En algunas realizaciones, la invención proporciona un procedimiento de inhibición de la actividad de Aurora cinasa en una muestra biológica *in vitro*, procedimiento que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmulas I', II, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende dicho compuesto.

10 En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmulas I', II, III o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende dicho compuesto en la preparación de un medicamento para tratar o reducir la gravedad de melanoma, mieloma, leucemia, linfoma, neuroblastoma, o un cáncer seleccionado entre colon, mama, gástrico, de ovario, del cuello del útero, pulmón, sistema nervioso central
15 (CNS), renal, próstata, vejiga, o pancreático, en un paciente que lo necesite.

Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos descritos de forma general anteriormente, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases, y especies descritas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones, a menos que se indique otra cosa. Para los fines de la presente
20 invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

25 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los ilustrados de forma general anteriormente, o como se ejemplifica mediante las clases, subclases, y especies particulares de la invención. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la expresión "sustituido o no sustituido". En general, el término
30 "sustituido", esté precedido o no por el término "opcionalmente", se refiere a la sustitución de radicales hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo
35 especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones

de sustituyentes previstas por la presente invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y preferiblemente su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los fines descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menor, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

El término "opcionalmente interrumpido" se refiere a la sustitución de un átomo dentro de una cadena de alquilideno por otro átomo. A menos que se especifique de otra manera, el segundo átomo puede sustituir al primer átomo en cualquier posición, incluyendo átomos terminales. Por ejemplo, una cadena de alquilo C_{1-3} opcionalmente interrumpido con -O- puede formar $-OCH_2CH_3$, $-CH_2-OCH_3$, o CH_2CH_2OH . A menos que se especifique de otra manera, los grupos terminales están unidos a hidrógeno en el lado terminal.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituido o no sustituido, que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (denominado también en el presente documento como "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique de otra manera, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y en aún otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C_3-C_8 monocíclico o hidrocarburo C_8-C_{12} bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula en el que cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3-7 miembros. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, aunque sin limitación, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término "heteroalifático", como se usa en el presente documento, significa grupos alifáticos en los que uno o dos átomos de carbono se reemplazan independientemente por uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio. Los grupos heteroalifáticos pueden estar sustituidos o no sustituido, ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, e incluyen grupos

"heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático", o "heterocíclico".

El término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático", o "heterocíclico" como se usa en el presente documento significa sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos no aromáticos, en los que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático", o "heterocíclico" tiene de tres a catorce miembros del anillo en el que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado entre oxígeno, azufre, nitrógeno, o fósforo, y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término "alcoxi", o "tioalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la cadena de carbono principal mediante un átomo de oxígeno ("alcoxi") o azufre ("tioalquilo").

Las expresiones "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalcoxi" significan alquilo, alquenilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "halógeno" significa F, Cl, Br, o I.

El término "arilo" usado en solitario o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El término "arilo" puede usarse de forma intercambiable con el término "anillo de arilo".

El término "heteroarilo", usado en solitario o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo. El

término "heteroarilo" puede usarse de forma intercambiable con el término "anillo de heteroarilo" o el término "heteroaromático".

Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan entre halógeno; $-R^0$; $-OR^0$; $-SR^0$; 1,2-metilendioxi; 1,2-etilendioxi; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R^0 ; $-O(Ph)$ opcionalmente sustituido con R^0 ; $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$, opcionalmente sustituido con R^0 ; $-CH=CH(Ph)$, opcionalmente sustituido con R^0 ; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R^0)_2$; $-NR^0C(O)R^0$; $-NR^0C(S)R^0$; $-NR^0C(O)N(R^0)_2$; $-NR^0C(S)N(R^0)_2$; $-NR^0CO_2R^0$; $-NR^0NR^0C(O)R^0$; $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$; $-NR^0NR^0CO_2R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-CO_2R^0$; $-C(O)R^0$; $-C(S)R^0$; $-C(O)N(R^0)_2$; $-C(S)N(R^0)_2$; $-OC(O)N(R^0)_2$; $-OC(O)R^0$; $-C(O)N(OR^0)R^0$; $-C(NOR^0)R^0$; $-S(O)_2R^0$; $-S(O)_3R^0$; $-SO_2N(R^0)_2$; $-S(O)R^0$; $-NR^0SO_2N(R^0)_2$; $-NR^0SO_2R^0$; $-N(OR^0)R^0$; $-C(=NH)-N(R^0)_2$; o $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^0$ en las que cada aparición independiente de R^0 se selecciona entre hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5-6 miembros o anillo heterocíclico no sustituido, fenilo, $-O(Ph)$, o $-CH_2(Ph)$ o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R^0 , en el mismo sustituyente o en sustituyentes diferentes, tomadas junto con el átomo o átomos a los que está unido cada grupo R^0 , forman un anillo de heterociclilo, arilo, o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R^0 se seleccionan entre NH_2 , $NH(\text{alifático } C_{1-4})$, $N(\text{alifático } C_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , OH , $O(\text{alifático } C_{1-4})$, NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(\text{alifático } C_{1-4})$, $O(\text{haloalifático } C_{1-4})$, o haloalifático C_{1-4} , en la que cada uno de los grupos alifáticos C_{1-4} anteriores de R^0 no está sustituido.

Un grupo alifático o heteroalifático, o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan entre aquellos enumerados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y adicionalmente incluyen los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2(\text{alquilo})$, $=NNHSO_2(\text{alquilo})$, o $=NR^*$, donde cada R^* se selecciona independientemente entre hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R^* se seleccionan entre NH_2 , $NH(\text{alifático } C_{1-4})$, $N(\text{alifático } C_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , OH , $O(\text{alifático } C_{1-4})$, NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(\text{alifático } C_{1-4})$, $O(\text{haloalifático } C_{1-4})$, o halo(alifático $C_{1-4})$, en las que cada uno de los grupos alifáticos C_{1-4} anteriores de R^* no está sustituido.

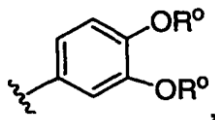
Los sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se

seleccionan entre $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$, o $-NR^+SO_2R^+$; en las que R^+ es hidrógeno, un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, $-O(Ph)$ opcionalmente sustituido, $-CH_2(Ph)$ opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ opcionalmente sustituido; $-CH=CH(Ph)$ opcionalmente sustituido; o un heteroarilo de 5-6 miembros o anillo heterocíclico no sustituido que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno, o azufre o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R^+ , en el mismo sustituyente o en sustituyentes diferentes, tomadas junto con el átomo o átomos a los que está unido cada grupo R^+ , forman un anillo de heterociclilo, arilo, o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático o el anillo de fenilo de R^+ se seleccionan entre NH_2 , $NH(\text{alifático } C_{1-4})$, $N(\text{alifático } C_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , OH , $O(\text{alifático } C_{1-4})$, NO_2 , CN , CO_2H , $CO_2(\text{alifático } C_{1-4})$, $O(\text{halo alifático } C_{1-4})$, o halo(alifático $C_{1-4})$, en las que cada uno de los grupos alifáticos C_{1-4} anteriores de R^+ no está sustituido.

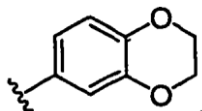
El término "cadena de alquilideno" se refiere a una cadena de carbono, lineal o ramificada, que puede estar totalmente saturada o puede tener una o más unidades de insaturación y tiene dos puntos de unión al resto de la molécula, en el que una o más unidades metileno puede estar opcional e independientemente reemplazadas por un grupo incluyendo, aunque sin limitación, CO, CO₂, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S; o NR.

Como se ha detallado anteriormente, en algunas realizaciones, dos apariciones independientes de R^0 (o R^+ , o cualquier otra variable definida análogamente en el presente documento), se toman junto con el átomo o átomos a los que está unida cada variable para formar un anillo de heterociclilo, arilo, o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los anillos ejemplares que se forman cuando dos apariciones independientes de R^0 (o R^+ , o cualquier otra variable definida análogamente en el presente documento) se toman junto con el átomo o átomos a los que está unida cada variable incluyen, aunque sin limitación, los siguientes: a) dos apariciones independientes de R^0 (o R^+ , o cualquier otra variable definida análogamente en el presente documento) que están unidas al mismo átomo y se toman junto con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo, $N(R^0)_2$, donde estas dos apariciones de R^0 se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R^0 (o R^+ , o cualquier otra variable definida análogamente en el presente documento) que están unidas a

átomos diferentes y se toman junto con estos dos átomos para formar un anillo, por ejemplo donde un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de OR^0



estas dos apariciones de R^0 se toman junto los átomos de oxígeno a lo que están unidas para formar un anillo que contiene oxígeno, de 6 miembros, condensado:



Se apreciará que puede formarse una diversidad de otros anillos cuando dos apariciones independientes de R^0 (o R^+ , o cualquier otra variable definida análogamente en el presente documento) se toman junto con el átomo o átomos a los que está unida cada variable y que los ejemplos detallados anteriormente no pretenden ser limitantes.

Como se describe en el presente documento, un enlace dibujado desde un sustituyente hacia el centro de un anillo dentro de un sistema de múltiples anillos (como se muestra más adelante), representa una sustitución del sustituyente en cualquier posición sustituible en cualquiera de los anillos dentro del sistema de múltiples anillos. Por ejemplo, la Figura a representa una posible sustitución en cualquiera de las posiciones mostradas en la Figura b.

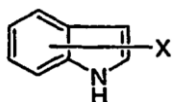


Figura a

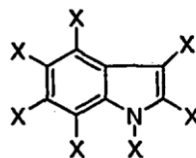


Figura b

Esto se aplica también a sistemas de múltiples anillos condensados con sistemas de anillo opcionales (que se representan mediante líneas discontinuas). Por ejemplo, en la Figura c, X es un sustituyente opcional tanto para el anillo A como para el anillo B.

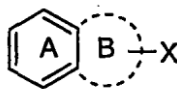
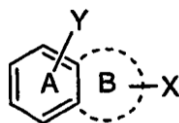


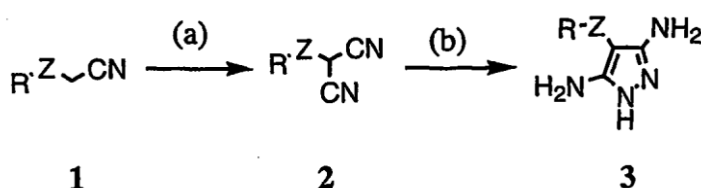
Figura c

Sin embargo, si dos anillos en un sistema de múltiples anillos tiene cada uno diferentes sustituyentes dibujados desde el centro de cada anillo, entonces, a menos que se indique otra cosa, cada sustituyente sólo representa la sustitución en el anillo al que está unido. Por ejemplo, en la Figura d, Y es un sustituyente opcional sólo para el anillo A, y X es un sustituyente opcional sólo para el anillo B.

**Figura d**

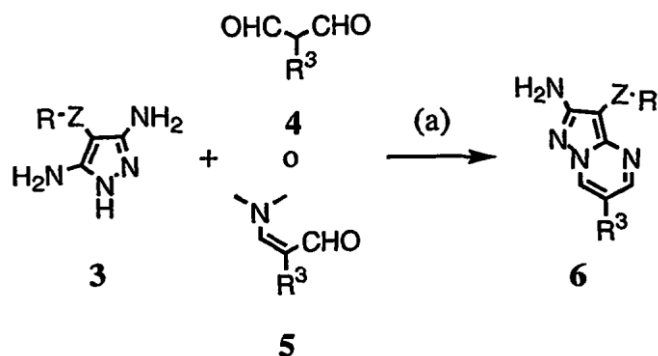
A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento pretenden incluir también todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros de estereoquímica sencilla, así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de los compuestos de la presente invención, están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse, en general, por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica para compuestos análogos, como se ilustra mediante el esquema general a continuación, y los ejemplos preparativos que siguen.

Esquema I

Reactivos y condiciones: (a) i) LDA, tolueno, ii) $\alpha\text{-ClC}_4\text{H}_6\text{CH}_2\text{SCN}$, tolueno, 2 horas; (b) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, reflujo, 16 horas.

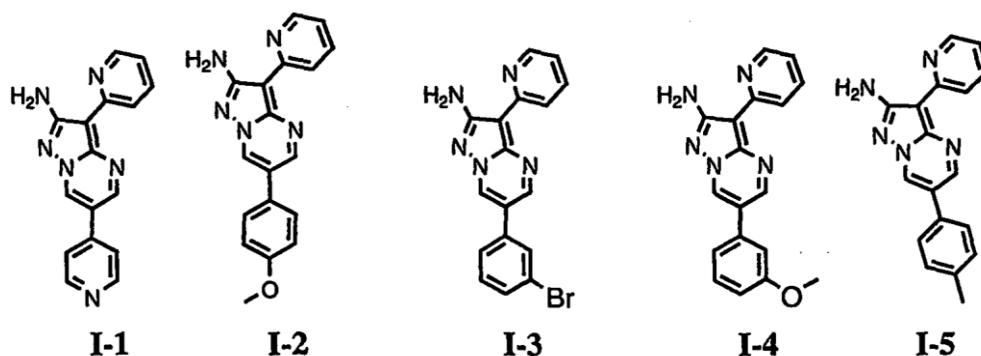
El Esquema I anterior muestra una ruta sintética general que se usa para preparar los compuestos **3** de la presente invención cuando R y Z son como se describe en el presente documento. Los intermediarios **2** pueden prepararse por procedimientos sustancialmente similares a aquellos descritos en la bibliografía por Davis y Cava J. Org. Chem. 1983, 48, 2774. La ciclación del malononitrilo **2** con hidrazina hidrato proporciona los diamino-pirazoles **3** deseados.

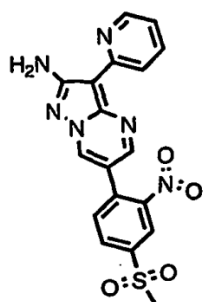
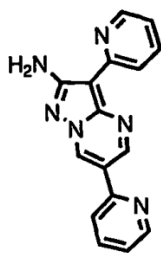
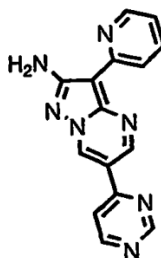
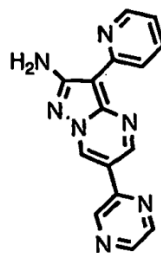
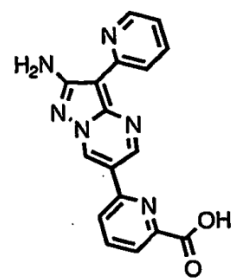
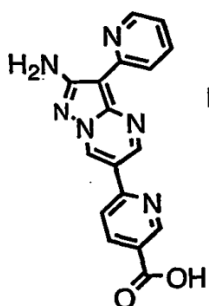
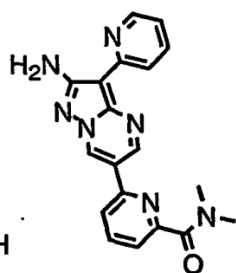
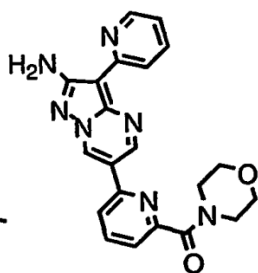
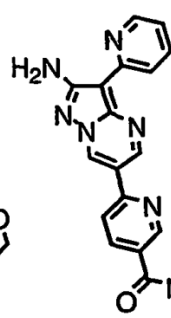
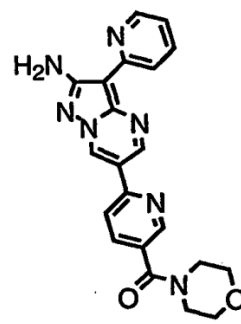
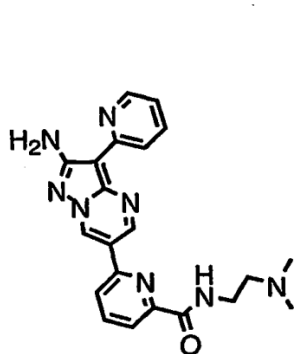
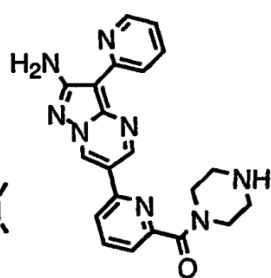
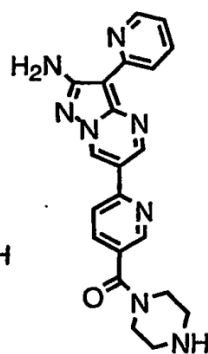
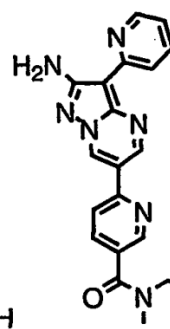
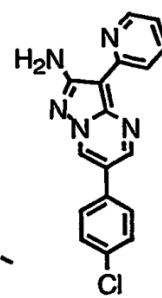
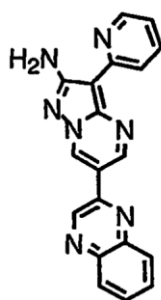
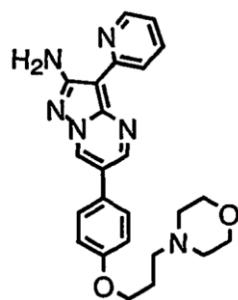
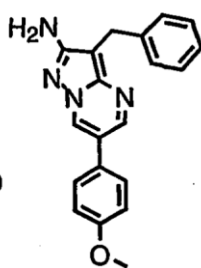
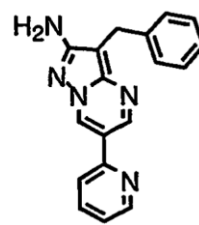
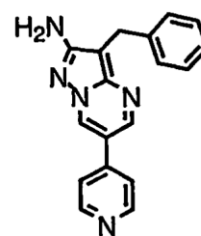
Esquema II

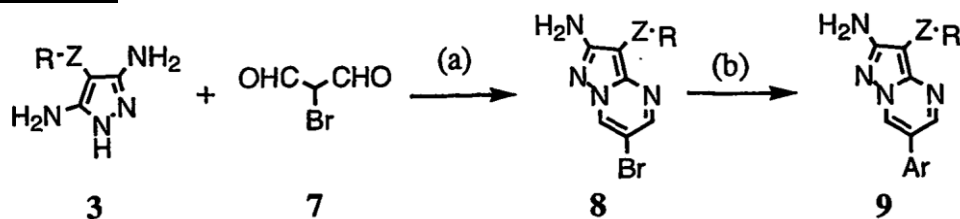
Reactivos y condiciones: (a) EtOH (en el caso de **4**), ⁱPrOH (en el caso de **5**), AcOH_{cat.}, irradiación con microondas, 180°C, 15 minutos.

5 El Esquema II anterior muestra una ruta sintética general que se usa para preparar los compuestos **6** de la presente invención cuando Z, R y R³ son como se describe en el presente documento. Las pirazolo[1,5-a]pirimidinas **6** se preparan por ciclación asistida por microondas de los diamino-pirazoles **3** con cualquiera de un malonaldehído **4** disponible en el mercado o su equivalente **5**. El derivado **5** puede prepararse por los procedimientos descritos por Coppola, et al, J. Het. Chem. 1974, 44, 51.

La Tabla 1, a continuación, muestra compuestos ejemplares preparados de acuerdo con los procedimientos generales descritos en los Esquemas I y II.

Tabla 1

**I-6****I-7****I-8****I-9****I-10****I-11****I-12****I-13****I-14****I-15****I-16****I-17****I-18****I-19****I-20****I-21****I-22****I-23****I-24****I-25**

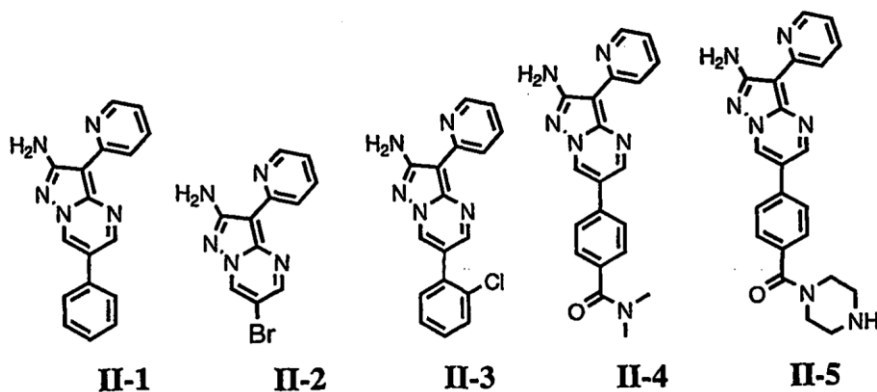
Esquema III

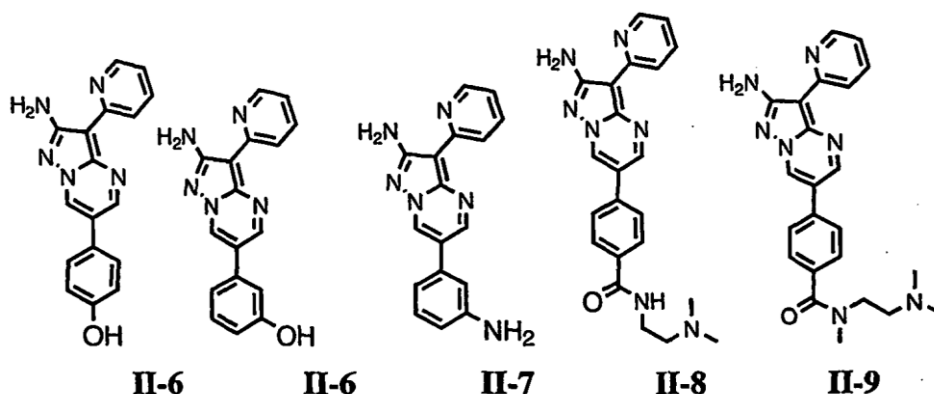
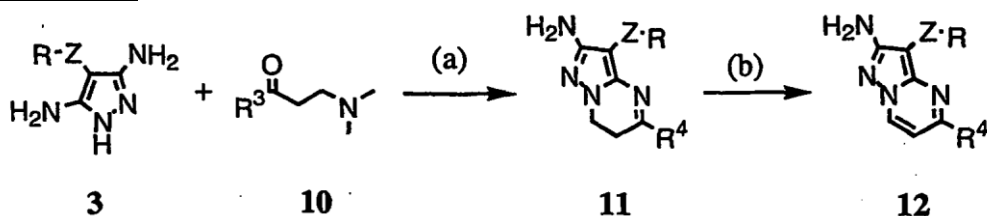
Reactivos y condiciones: (a) EtOH, AcOH_{cat.}, reflujo, 3 horas; (b) ArB(OH)₂, Pd(dppf)₂Cl₂, Na₂CO₃ 2 M, irradiación con microondas, 120°C, 20 minutos.

5 El Esquema III anterior muestra una ruta sintética general que se ha usado para preparar los compuestos **9** de la presente invención cuando Z, R y Ar son como se describe en el presente documento. Las pirazolo[1,5-a]pirimidinas **8** se preparan por ciclación de los diamino-pirazoles **3** con el 2-bromo-malonaldehído **7** disponible en el mercado. Finalmente, la formación de los derivados **9** de enlace de biarilo se consigue tratando los bromuros **8** con el

10 derivado de ácido borónico deseado en presencia de paladio (0) como catalizador usando los procedimientos de acoplamiento de Suzuki asistido por microondas que se conocen bien en la técnica. La reacción es flexible a una diversidad de ácidos aril o heteroaril borónicos sustituidos.

La Tabla 2, a continuación, muestra compuestos ejemplares preparados de acuerdo con los procedimientos generales descritos en el Esquema III.

Tabla 2

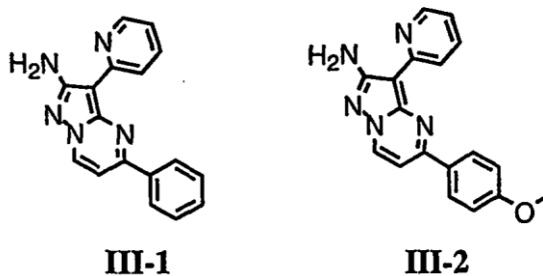
**Esquema IV**

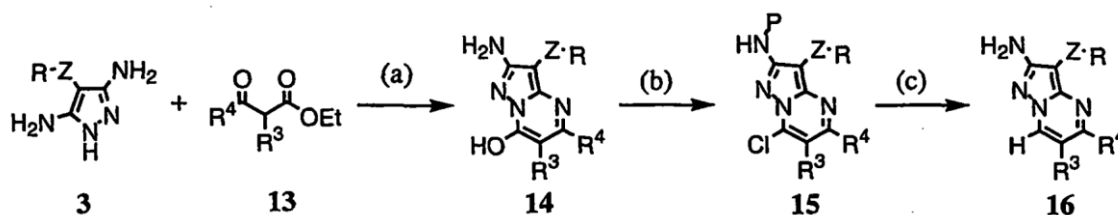
5

Reactivos y condiciones: (a) DMF, 160°C, 10 horas; (b) DDQ, 1,4-dioxano, reflujo, 2-3 horas.

El Esquema IV anterior muestra una ruta sintética general que se ha usado para preparar los compuestos **12** de la presente invención cuando Z, R y R⁴ son como se describe en el presente documento. La ciclación de diamino-pirazoles **3** en presencia de β-dimetilaminocetonas **10** se ha conseguido por procedimientos sustancialmente similares a los descritos en la bibliografía por Elnagdi y Erian Bull. Chem. Soc. Jpn 1990, 63, 1854. La reacción es flexible a una diversidad de diamino-pirazoles **3** y β-dimetilaminocetonas **10**. Los intermedios **11** se oxidan con DDQ de acuerdo con la etapa (b) del Esquema IV.

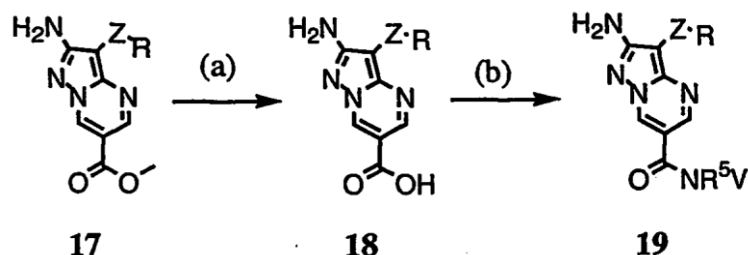
La Tabla 3, a continuación, muestra compuestos ejemplares preparados de acuerdo con los procedimientos generales descritos en el Esquema IV.

Tabla 3

Esquema V

Reactivos y condiciones: (a) AcOH, reflujo; (b) i) Condiciones de protección, ii) POCl₃, 90°C; (c) i) H₂, Pd/C, Na EtOH, ii) Condiciones de desprotección.

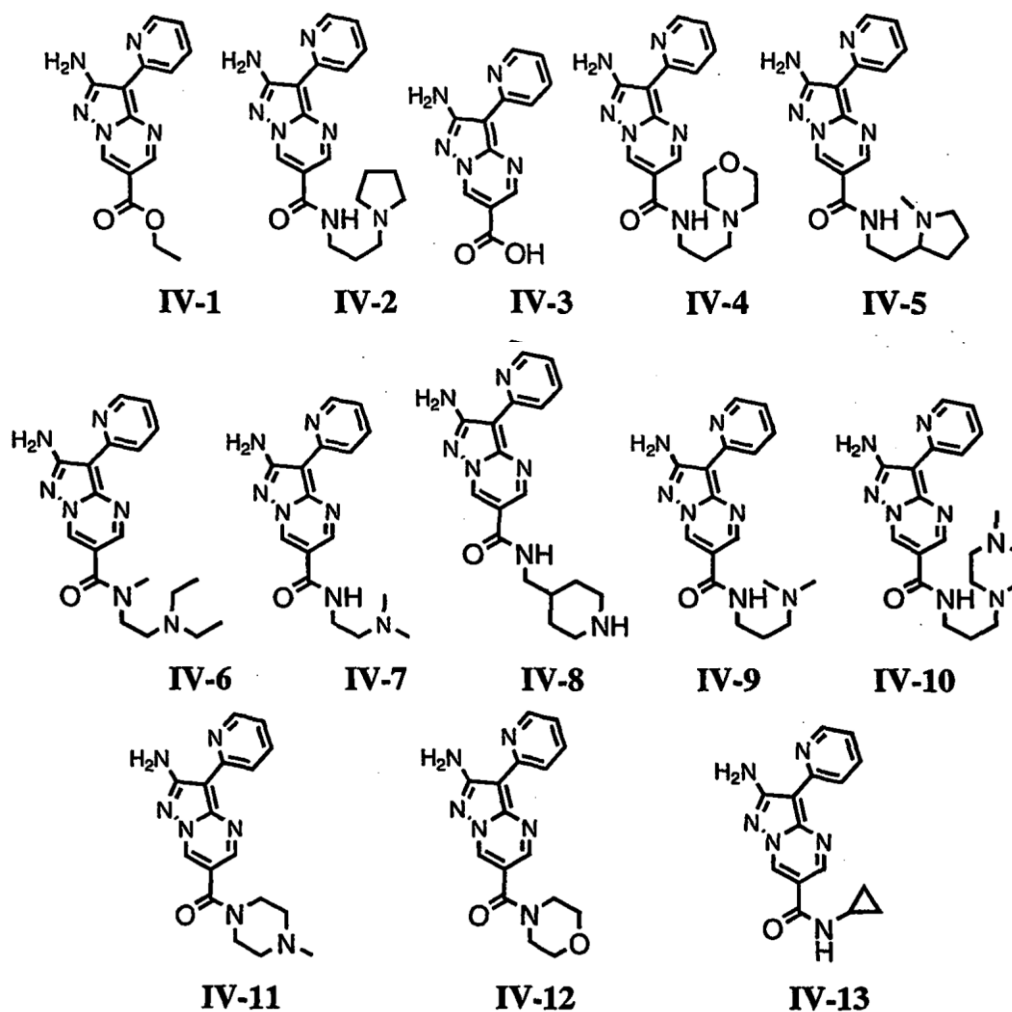
5 El Esquema V anterior muestra una ruta sintética general que se ha usado para preparar los compuestos **16** de la presente invención cuando Z, R, R³ y R⁴ son como se describe en el presente documento. El intermediario **14** puede prepararse por los procedimientos descritos por Sofon, et al, Pharmazie 1994, 49, 482 y por Ram, et al, Indian J. Chem. Sect. B 1995, 34, 514. Después de la protección de las aminas de fórmula **14**, los derivados **15** se obtienen por un procedimiento conocido por un especialista en la técnica. Finalmente, los cloro-derivados **15** se reducen de acuerdo con el Esquema V, etapa (c) i), y la amina se desprotege dando los compuestos de estructura **16**.

Esquema VI

Reactivos y condiciones: (a) NaOH 1 N, MeOH; (b) EDC, HOBt, DCM / DMF, HNR⁵V.

El Esquema VI anterior muestra un procedimiento general para preparar los compuestos de fórmula **19** de la presente invención cuando Z, R, R⁵ y V son como se describe en el presente documento. Cada una de las etapas anteriores las conoce bien un especialista en la técnica.

La Tabla 4, a continuación, muestra compuestos ejemplares preparados de acuerdo con los procedimientos generales descritos en los Esquemas VI.

Tabla 4

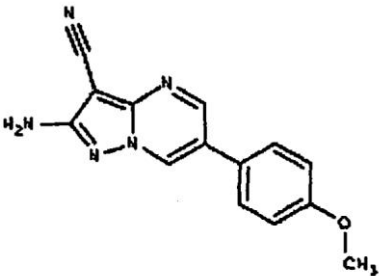
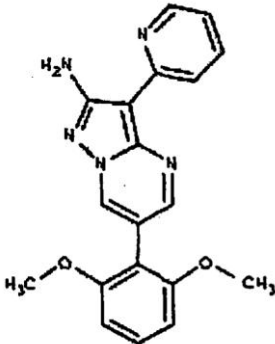
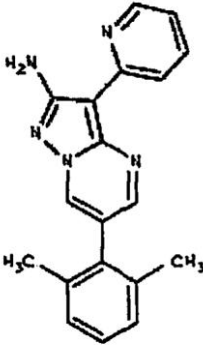
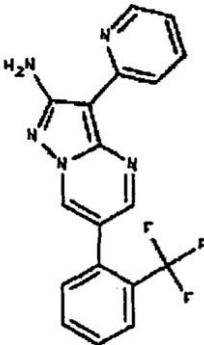
5

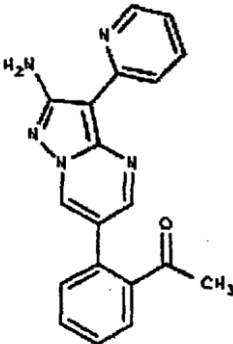
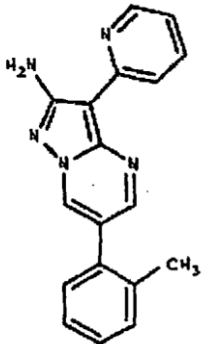
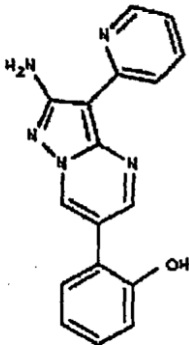
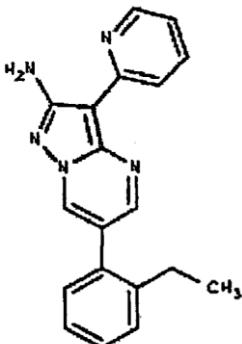
Otros compuestos preparados de acuerdo con los esquemas y ejemplos descritos en el presente documento se proporcionan en la Tabla 5:

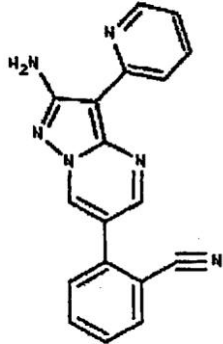
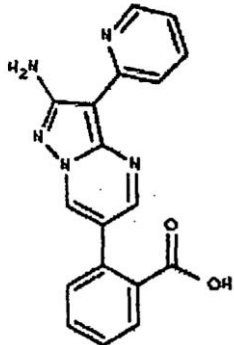
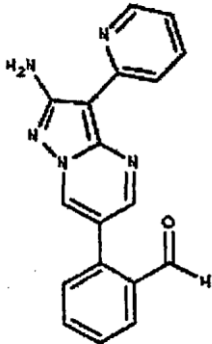
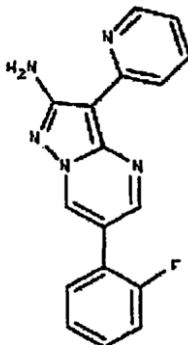
Tabla 5

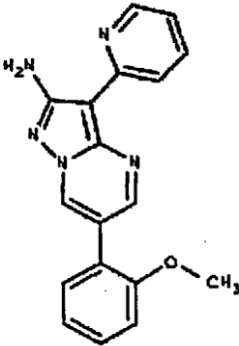
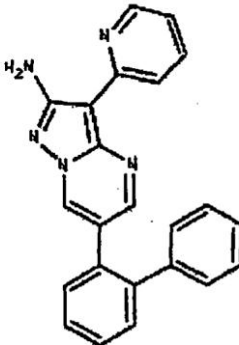
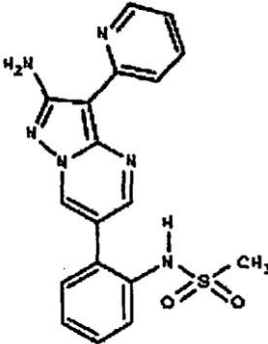
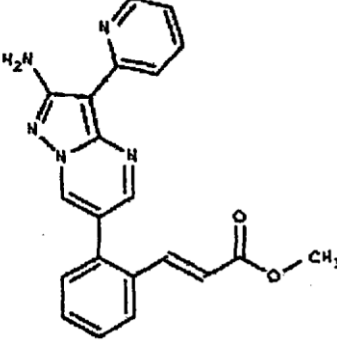
10

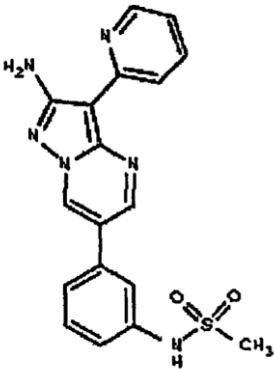
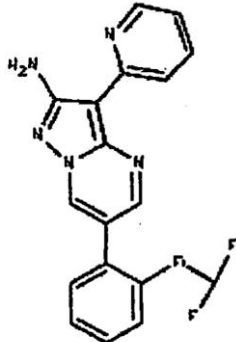
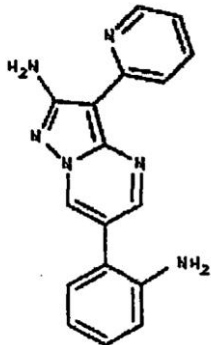
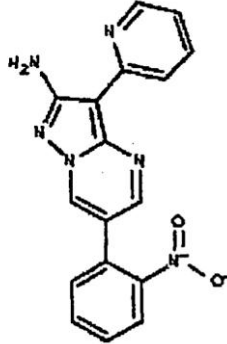
Compuesto N° (V-)	Compuesto
1	

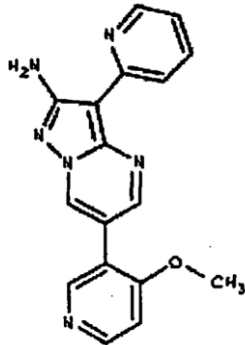
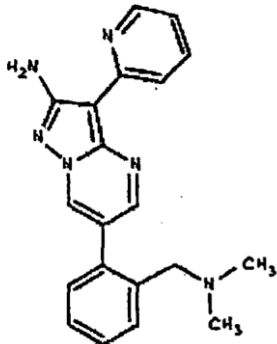
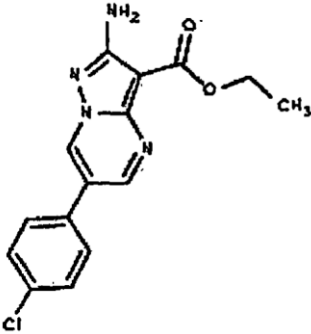
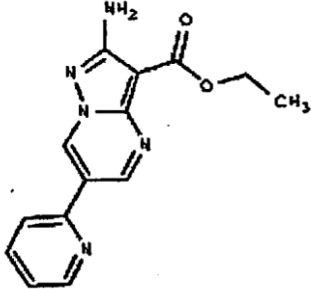
Compuesto N° (V-)	Compuesto
2	
3	
4	
5	

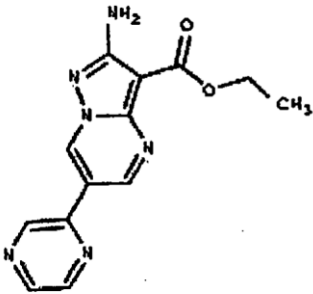
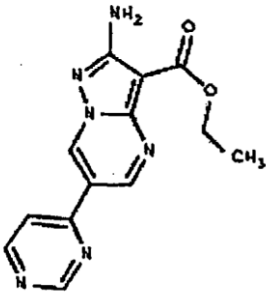
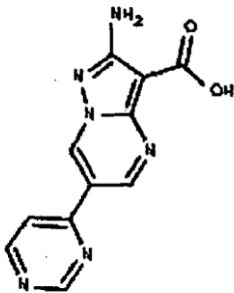
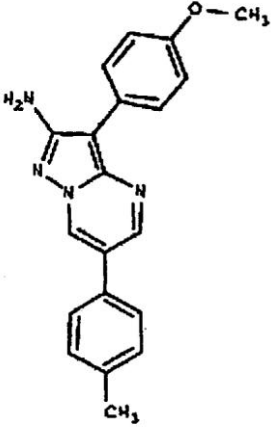
Compuesto N° (V-)	Compuesto
6	 <chem>Nc1nc2c(c1c3ccccc3C(=O)C)ncn2c4ccncc4</chem>
7	 <chem>Cc1ccccc1C2=CN3C(=N2)N(C(=N3)N)c4ccncc4</chem>
8	 <chem>Oc1ccccc1C2=CN3C(=N2)N(C(=N3)N)c4ccncc4</chem>
9	 <chem>CCC1=CC=C(C=C1)C2=CN3C(=N2)N(C(=N3)N)c4ccncc4</chem>

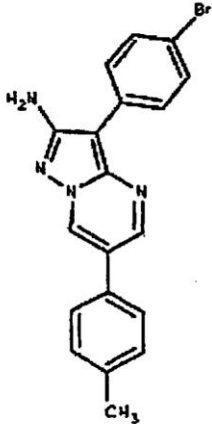
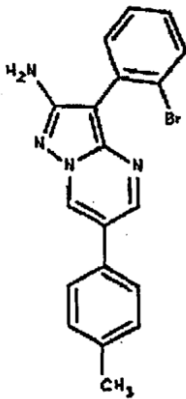
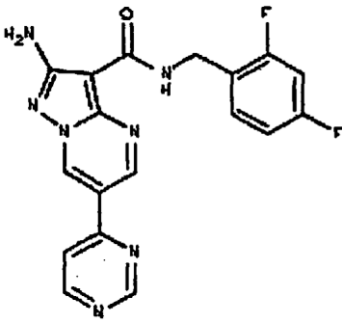
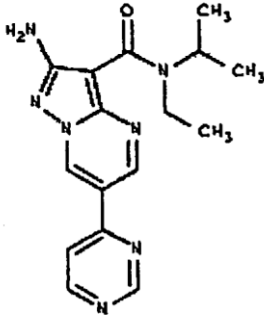
Compuesto N° (V-)	Compuesto
10	 <chem>Nc1nc2nc3cc(C#Cc4ccccc43)ccn2n1-c5ccncc5</chem>
11	 <chem>OC(=O)C1=CC=CC=C1c2cc3nc4cc(N)ccn4n3ccn2-c5ccncc5</chem>
12	 <chem>O=Cc1ccccc1c2cc3nc4cc(N)ccn4n3ccn2-c5ccncc5</chem>
13	 <chem>Fc1ccccc1c2cc3nc4cc(N)ccn4n3ccn2-c5ccncc5</chem>

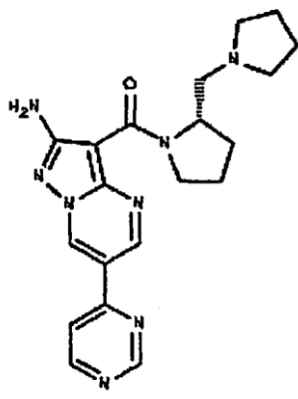
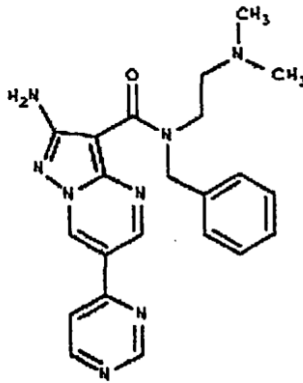
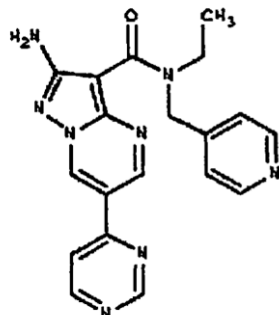
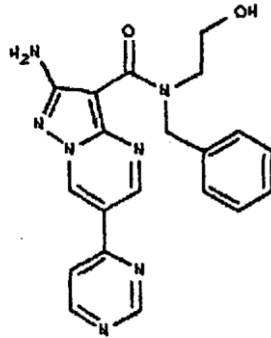
Compuesto N° (V-)	Compuesto
14	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CC=C(C=C3)OC</chem>
15	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CC=C(C=C3)-C4=CC=CC=C4</chem>
16	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CC=C(C=C3)NS(=O)(=O)C</chem>
17	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CC=C(C=C3)/C=C/C(=O)OC</chem>

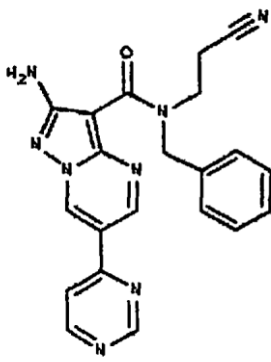
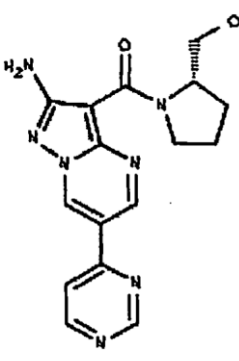
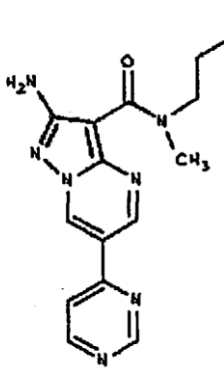
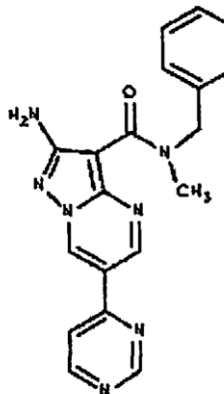
Compuesto N° (V-)	Compuesto
18	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc3cc(ccc3c2c4ccccc4NS(=O)(=O)C)c5ccccc5n</chem>
19	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc3cc(ccc3c2c4ccccc4C(F)(F)F)c5ccccc5n</chem>
20	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc3cc(ccc3c2c4ccccc4N)c5ccccc5n</chem>
21	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc3cc(ccc3c2c4ccccc4[N+](=O)[O-])c5ccccc5n</chem>

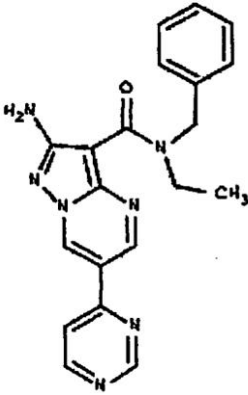
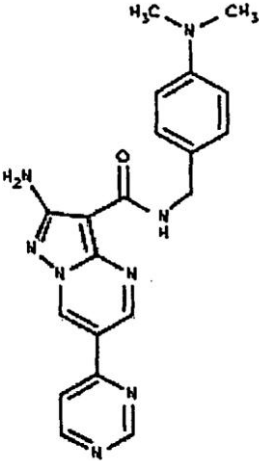
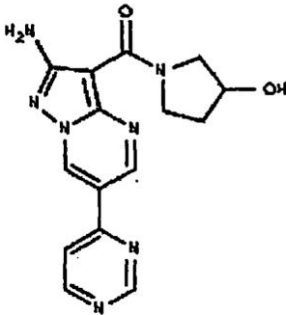
Compuesto N° (V-)	Compuesto
22	 <chem>Nc1nc2nc3cc(OC)cnc3nc2n1-c4ccccc4</chem>
23	 <chem>Nc1nc2nc3cc(CN(C)C)ccc3nc2n1-c4ccccc4</chem>
24	 <chem>CCOC(=O)c1c(N)nc2nc3ccc(Cl)cc3nc2n1-c4ccc(Cl)cc4</chem>
25	 <chem>CCOC(=O)c1c(N)nc2nc3ccncc3nc2n1-c4ccncc4</chem>

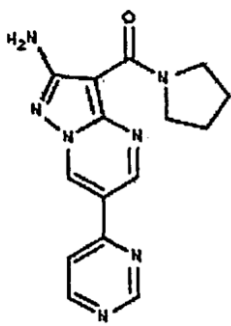
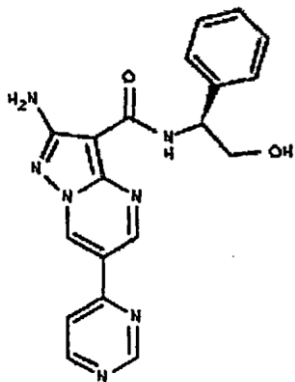
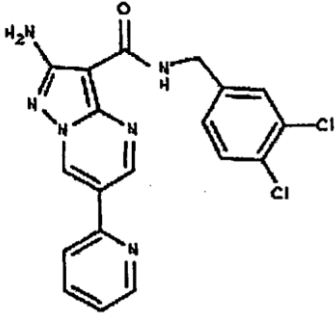
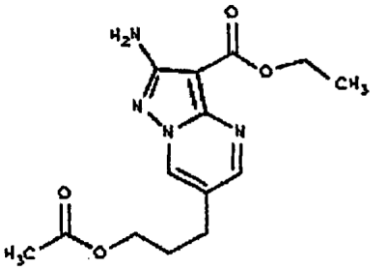
Compuesto N° (V-)	Compuesto
26	 <chem>CCOC(=O)c1c(N)c2nc3cc(C4=CC=CC=N4)nc3n2</chem>
27	 <chem>CCOC(=O)c1c(N)c2nc3cc(C4=CC=CC=N4)nc3n2</chem>
28	 <chem>OC(=O)c1c(N)c2nc3cc(C4=CC=CC=N4)nc3n2</chem>
29	 <chem>COc1ccc(cc1)c2c(N)c3nc4cc(C5=CC=C(C)C5)nc4n3</chem>

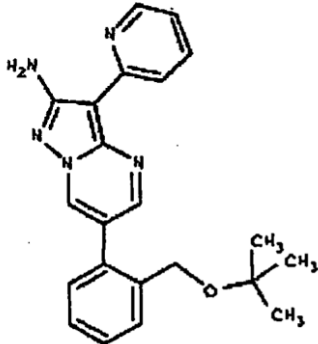
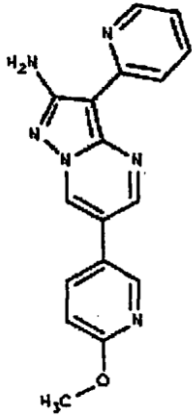
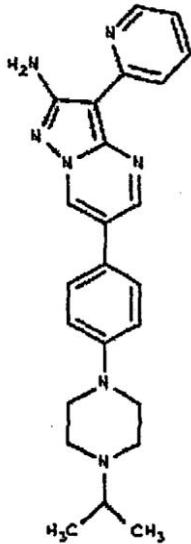
Compuesto N° (V-)	Compuesto
30	 <chem>Nc1nc2nc(Cc3ccc(C)cc3)ccn2c1C4=CC=C(Br)C=C4</chem>
31	 <chem>Nc1nc2nc(Cc3ccc(C)cc3)ccn2c1C4=CC=CC=C4Br</chem>
32	 <chem>Nc1nc2nc(Cc3ccncc3)ccn2c1C(=O)NCc4cc(F)cc(F)c4</chem>
33	 <chem>Nc1nc2nc(Cc3ccncc3)ccn2c1C(=O)NCC(C)C</chem>

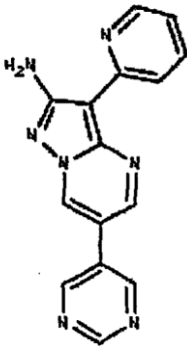
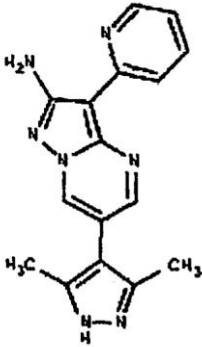
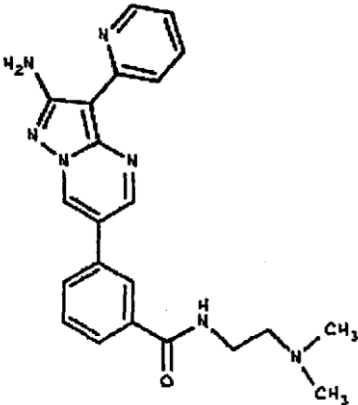
Compuesto N° (V-)	Compuesto
34	
35	
36	
37	

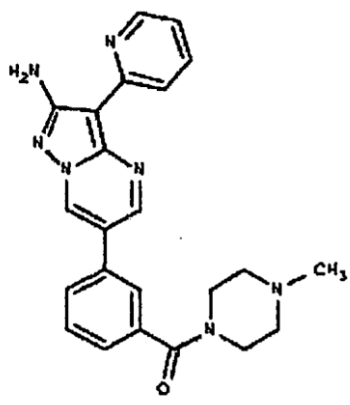
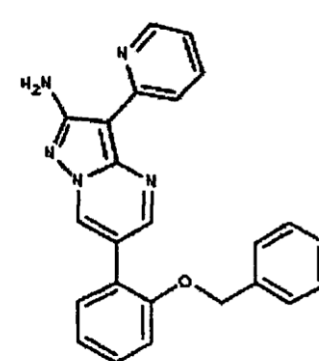
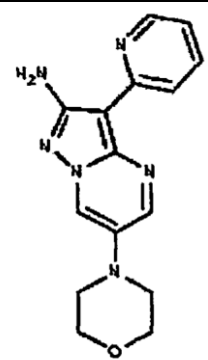
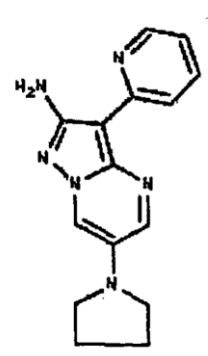
Compuesto N° (V-)	Compuesto
38	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1C3=CC=CC=C3)C#CCN(C4=CC=CC=C4)C#N</chem>
39	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1C3=CC=CC=C3)CN[C@H]4CCCC4</chem>
40	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1C3=CC=CC=C3)C#CCN(C)C#N</chem>
41	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1C3=CC=CC=C3)CN(C)CC4=CC=CC=C4</chem>

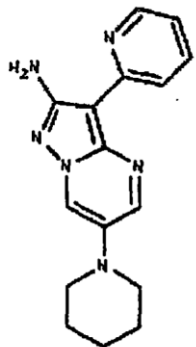
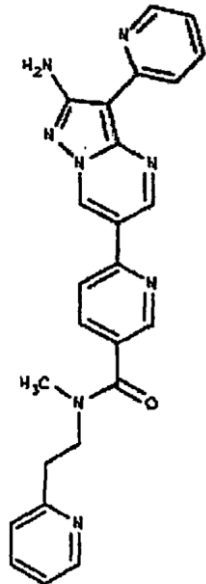
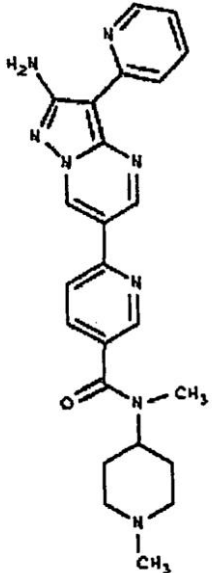
Compuesto N° (V-)	Compuesto
42	
43	
44	

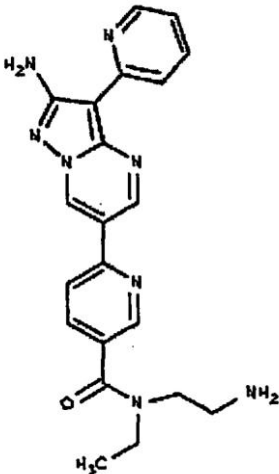
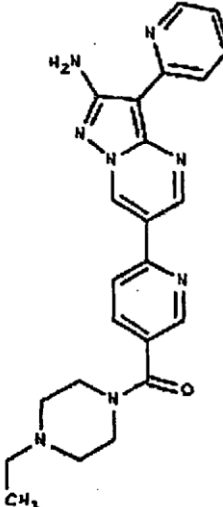
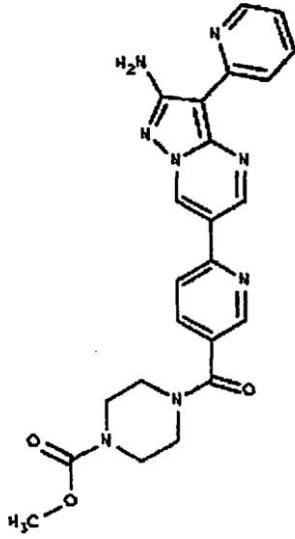
Compuesto N° (V-)	Compuesto
45	
46	
47	
48	

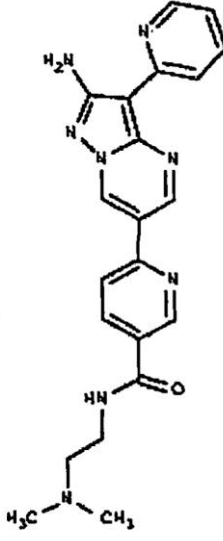
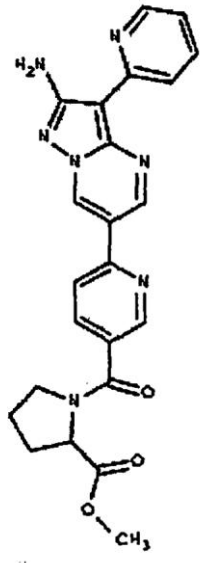
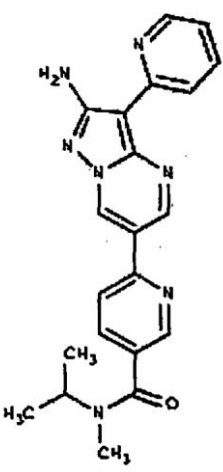
Compuesto N° (V-)	Compuesto
49	 <chem>CC(C)(C)OCc1ccccc1-c2cc3nc4c(n2)c5ccccc5n4n3</chem>
50	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(n2)c5ccccc5n4n3</chem>
51	 <chem>CC(C)N1CCN(CC1)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(n3)c6ccccc6n4n5</chem>

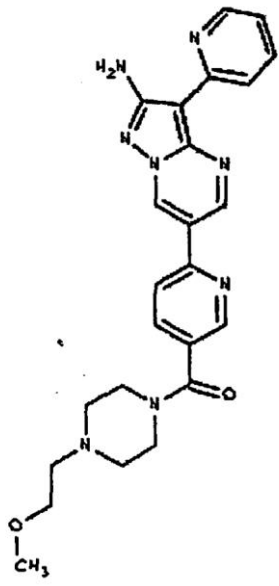
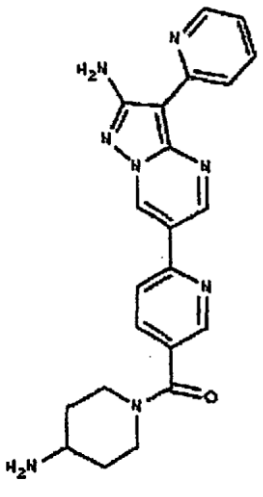
Compuesto N° (V-)	Compuesto
52	
53	
54	

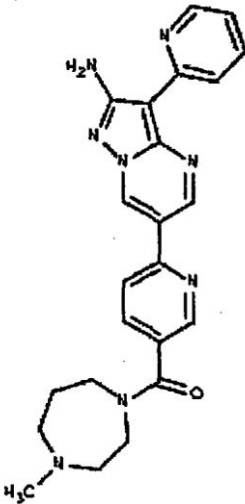
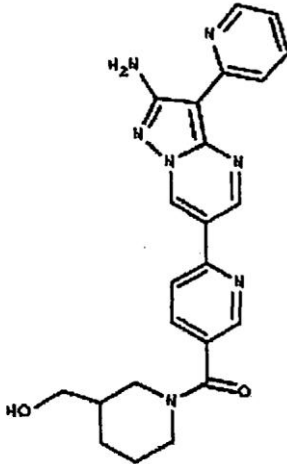
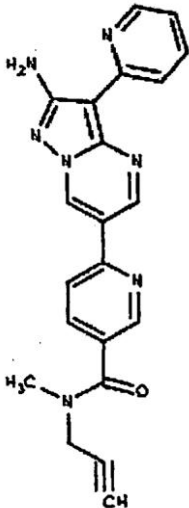
Compuesto N° (V-)	Compuesto
55	 <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)c2ccccc2c3cc4c(nc5ccccc5n4)nn3</chem>
56	 <chem>c1ccc(cc1)COc2ccccc2c3cc4c(nc5ccccc5n4)nn3</chem>
57	 <chem>C1CCN(C1)c2cc3c(nc4ccccc4n3)nn2</chem>
58	 <chem>C1CCN1c2cc3c(nc4ccccc4n3)nn2</chem>

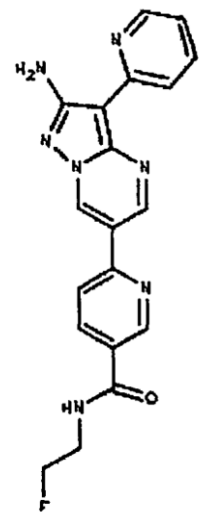
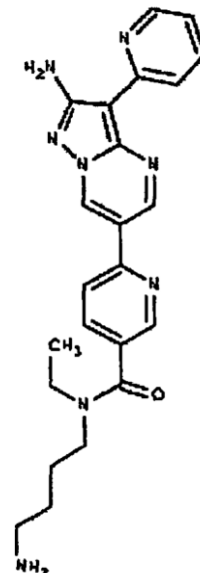
Compuesto N° (V-)	Compuesto
59	
60	
61	

Compuesto N° (V-)	Compuesto
62	 <chem>CCN(CC)C(=O)c1ccc(cc1-c2cc3nc4c(c3n2)c5ccccc5N)nc6cccnc6</chem>
63	 <chem>CCN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2-c3cc4nc5c(c4n3)c6ccccc6N)nc7cccnc7</chem>
64	 <chem>COC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2-c3cc4nc5c(c4n3)c6ccccc6N)nc7cccnc7</chem>

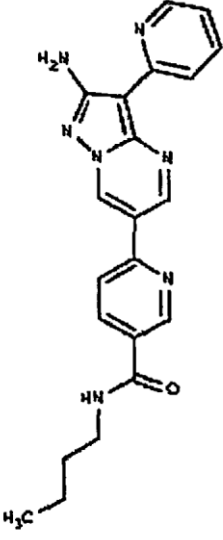
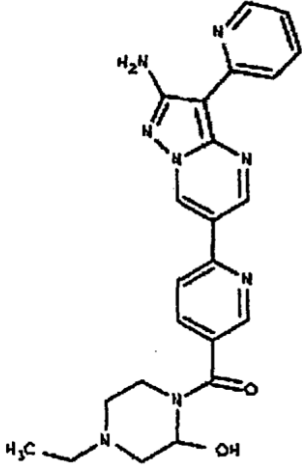
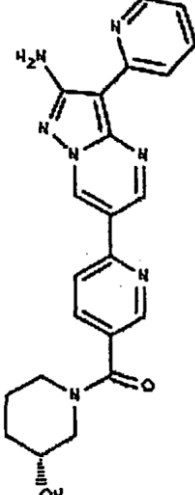
Compuesto N° (V-)	Compuesto
65	 <chem>CCN(C)CCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3cc2c5ccccc5N)N</chem>
66	 <chem>COC(=O)C1CCNC1C(=O)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn5c4cc3c6ccccc6N)N</chem>
67	 <chem>CC(C)C(C)N(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3cc2c5ccccc5N)N</chem>

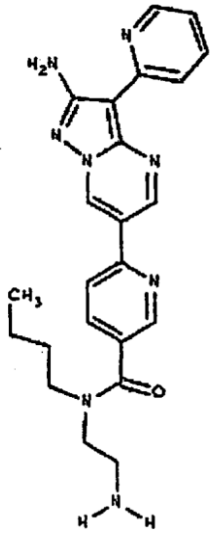
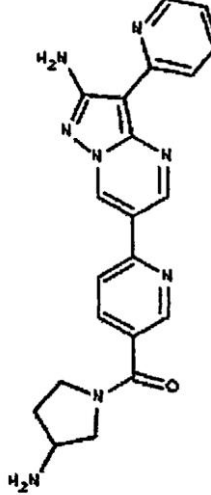
Compuesto N° (V-)	Compuesto
68	 <p>Chemical structure of compound 68: A triazole ring system substituted with a pyridine ring at position 4 and an amino group at position 2. The triazole ring is connected via its 5-position to a pyridine ring at its 4-position. This pyridine ring is further connected at its 3-position to a carbonyl group, which is linked to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a 2-methoxyethyl group.</p>
69	 <p>Chemical structure of compound 69: A triazole ring system substituted with a pyridine ring at position 4 and an amino group at position 2. The triazole ring is connected via its 5-position to a pyridine ring at its 4-position. This pyridine ring is further connected at its 3-position to a carbonyl group, which is linked to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted with an amino group.</p>

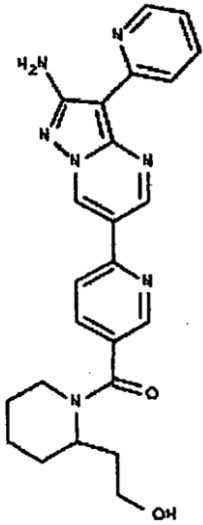
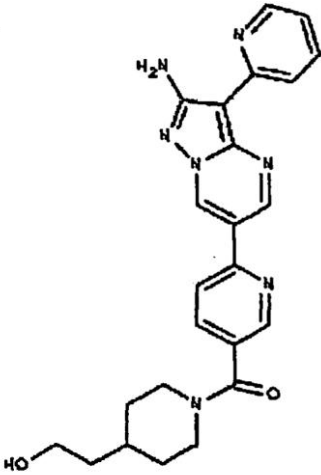
Compuesto N° (V-)	Compuesto
70	 <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2)c3cc4c(c5c3nnc5c6ccccc6N)nn4</chem>
71	 <chem>OC1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2)c3cc4c(c5c3nnc5c6ccccc6N)nn4</chem>
72	 <chem>CC#CCCNC(=O)c1ccc(cc1)c2cc3c(c4c2nnc4c5ccccc5N)nn3</chem>

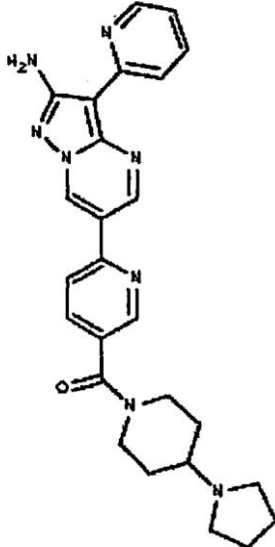
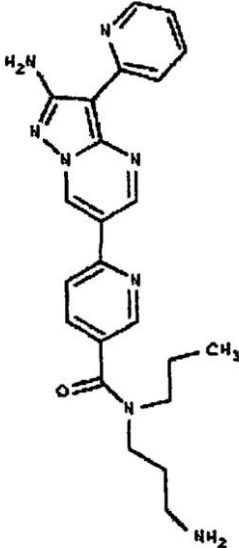
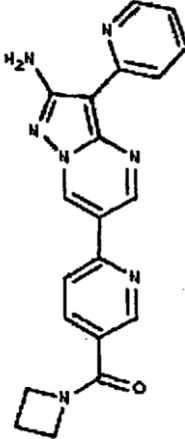
Compuesto N° (V-)	Compuesto
73	 <p>Chemical structure of compound 73: A pyrazolo[1,5-a]pyridine core substituted with a phenyl group at position 4, an amino group at position 7, and a 4-pyridyl group at position 5. The 4-pyridyl group is further substituted with a propan-1-ylamide group (-NHCH₂CH₂F) at the para position.</p>
74	 <p>Chemical structure of compound 74: A pyrazolo[1,5-a]pyridine core substituted with a phenyl group at position 4, an amino group at position 7, and a 4-pyridyl group at position 5. The 4-pyridyl group is further substituted with a 1-(4-aminobutyl)-2-methylaminoethyl group at the para position.</p>

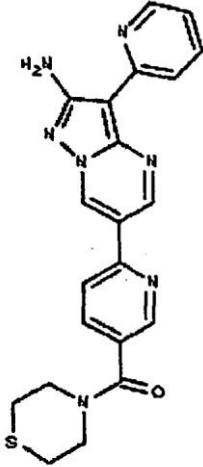
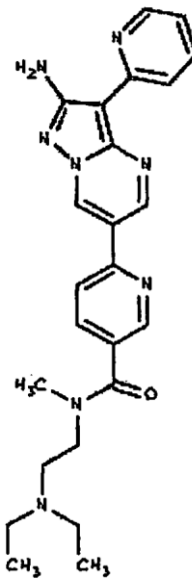
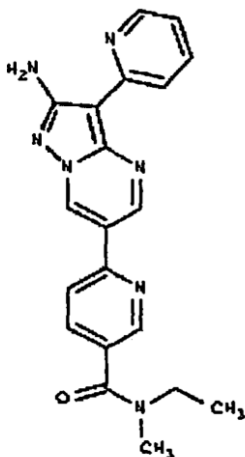
Compuesto N° (V-)	Compuesto
75	<chem>COCCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(c3n2)c(N)cc5ccccc45</chem>
76	<chem>CCOC(=O)NCCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(c3n2)c(N)cc5ccccc45</chem>

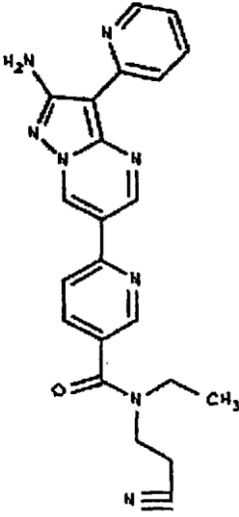
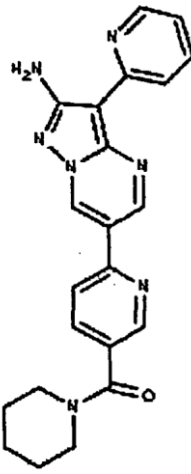
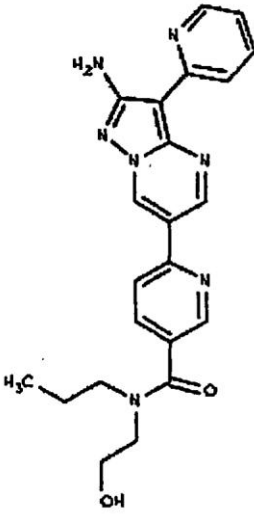
Compuesto N° (V-)	Compuesto
77	 <chem>CCCCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccncc2-c3cc(N)ccc3-c4ccncc4</chem>
78	 <chem>CCN(CC)C(O)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccncc2-c3cc(N)ccc3-c4ccncc4</chem>
79	 <chem>CC1(C)CCN(C1)C(=O)c2ccc(cc2)-c3ccncc3-c4cc(N)ccc4-c5ccncc5</chem>

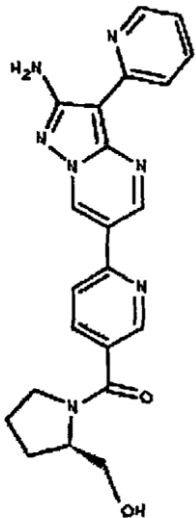
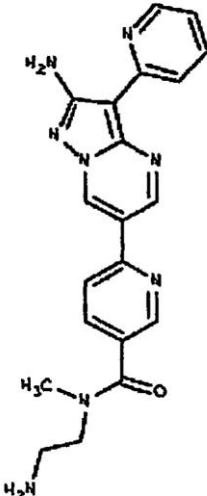
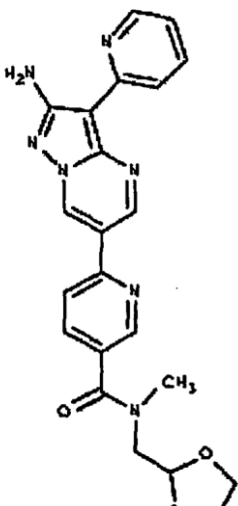
Compuesto N° (V-)	Compuesto
80	 <p>Chemical structure of compound 80: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 4, an amino group at position 7, and a 4-(4-aminopropyl)pyridin-2-yl group at position 5. The amino group is shown as H₂N.</p>
81	 <p>Chemical structure of compound 81: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a phenyl ring at position 4, an amino group at position 7, and a 4-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl group at position 5. The amino group is shown as H₂N.</p>

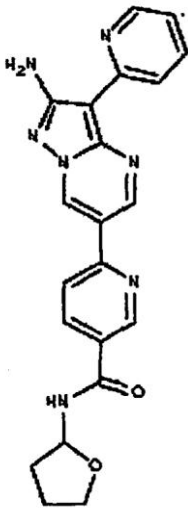
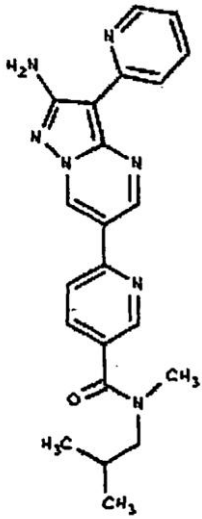
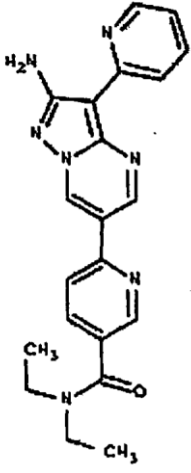
Compuesto N° (V-)	Compuesto
82	 <p>Chemical structure of compound 82: A 4-((4-((2-((4-aminophenyl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)butyl)piperidin-1-yl)pyridine-2-carboxamide. The structure features a central pyridine ring substituted at the 2-position with a carboxamide group linked to a piperidine ring (which has a 4-hydroxybutyl substituent) and at the 4-position with a pyridine ring. This second pyridine ring is further substituted at the 2-position with an imidazole ring, which is in turn substituted at the 5-position with a 4-aminophenyl group.</p>
83	 <p>Chemical structure of compound 83: A 4-((4-((2-((4-aminophenyl)-1H-imidazol-5-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)butyl)pyridine-2-carboxamide. The structure features a central pyridine ring substituted at the 2-position with a carboxamide group linked to a piperidine ring (which has a 4-hydroxybutyl substituent) and at the 4-position with a pyridine ring. This second pyridine ring is further substituted at the 2-position with an imidazole ring, which is in turn substituted at the 5-position with a 4-aminophenyl group.</p>

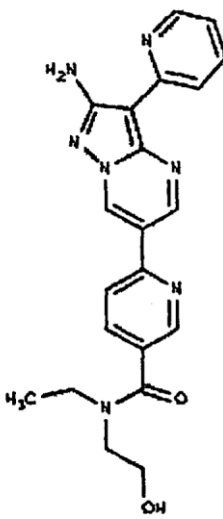
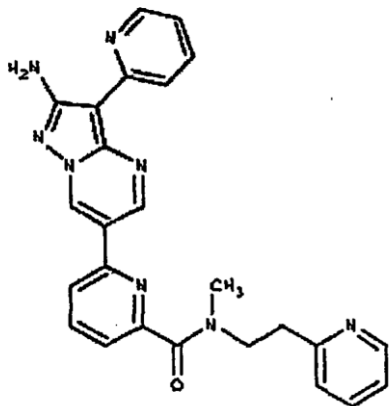
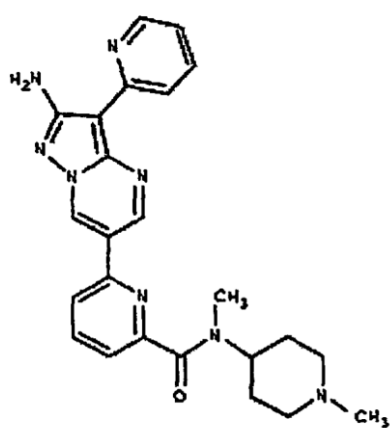
Compuesto Nº (V-)	Compuesto
84	
85	
86	

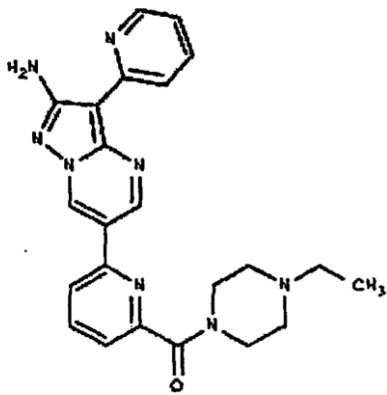
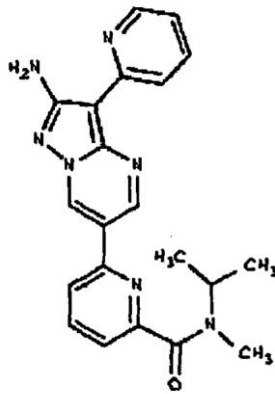
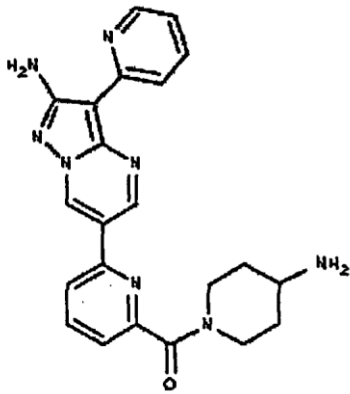
Compuesto N° (V-)	Compuesto
87	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2c4ccc5ccncc5c4C6=CN(CS)CC6</chem>
88	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2c4ccc5ccncc5c4C6=CN(CCCN(CC)CC)CC6</chem>
89	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2c4ccc5ccncc5c4C6=CN(C)CC6</chem>

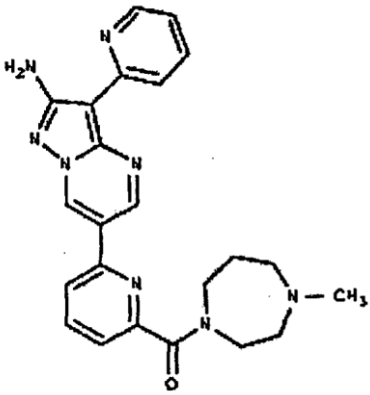
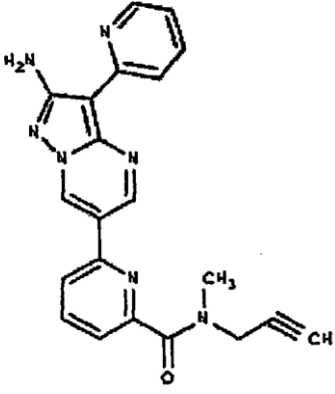
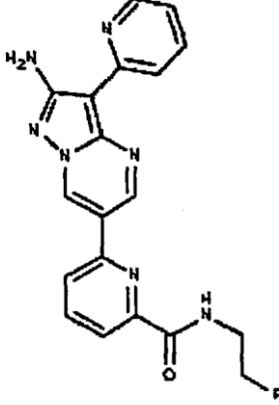
Compuesto N° (V-)	Compuesto
90	 <chem>CCN(CC#N)C(=O)c1ccc2nc3c(ncn3c2c1c4ccccc4N)cc5cccnc5</chem>
91	 <chem>C1CCN(CC1)C(=O)c2ccc3nc4c(ncn4c3c2c5ccccc5N)cc6cccnc6</chem>
92	 <chem>CCCN(CCOC)C(=O)c1ccc2nc3c(ncn3c2c1c4ccccc4N)cc5cccnc5</chem>

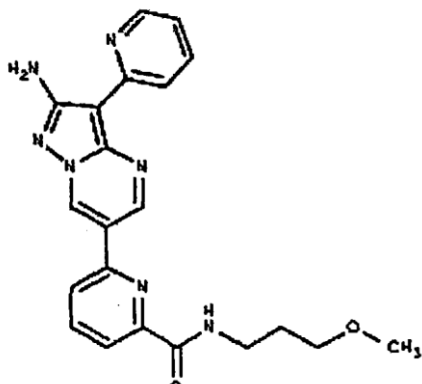
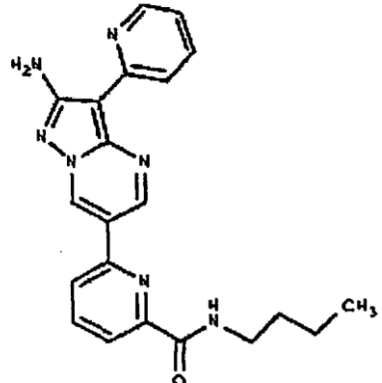
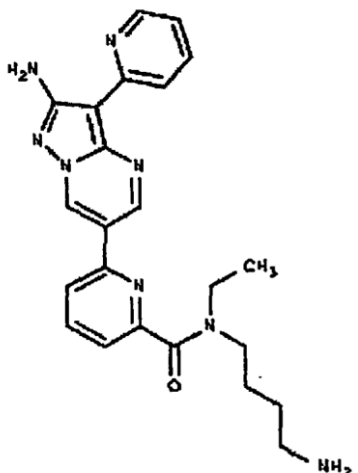
Compuesto N° (V-)	Compuesto
93	
94	
95	

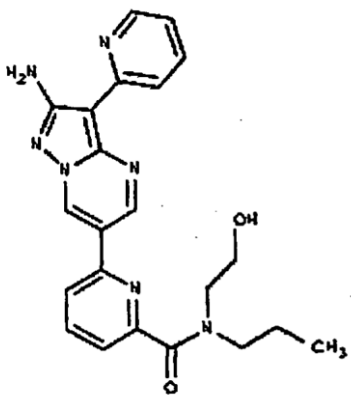
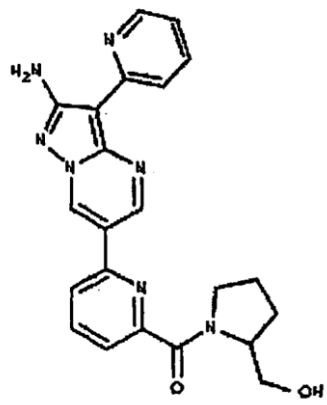
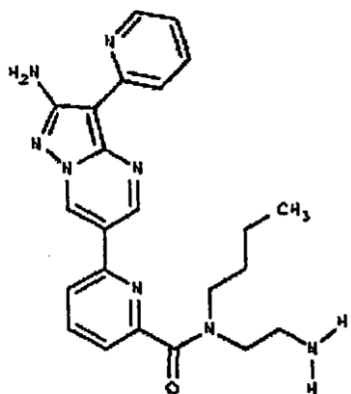
Compuesto N° (V-)	Compuesto
96	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(Cc3ccc(NC(=O)O4CCO4)cn3)c2</chem>
97	 <chem>CC(C)CN(C)C(=O)Nc1ccc(C2=CN=CN=C2C3=C(N)N=CN=C34C=CC=CC=C4N)cc1</chem>
98	 <chem>CCOCCN(C(=O)Nc1ccc(C2=CN=CN=C2C3=C(N)N=CN=C34C=CC=CC=C4N)cc1)CC</chem>

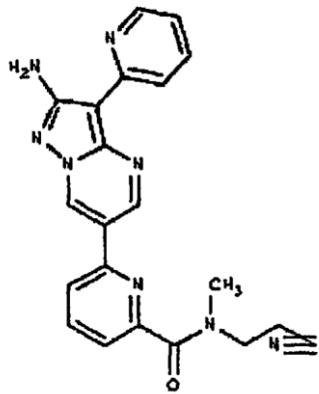
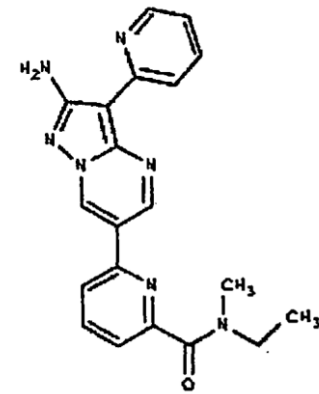
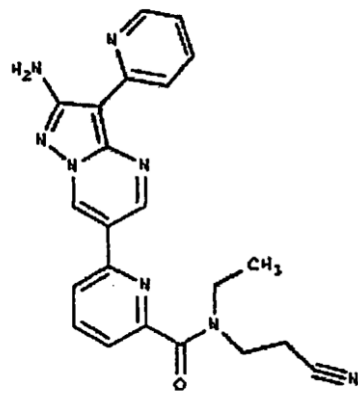
Compuesto N° (V-)	Compuesto
99	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(cc1)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C(=O)N(CC)CCO</chem>
100	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(cc1)C3=CC=CC=C3C(=O)N(CC)CCc4ccncc4</chem>
101	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(cc1)C3=CC=CC=C3C(=O)N(CC)CCN4CCCCC4C</chem>

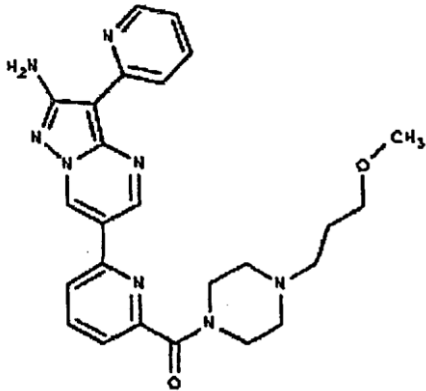
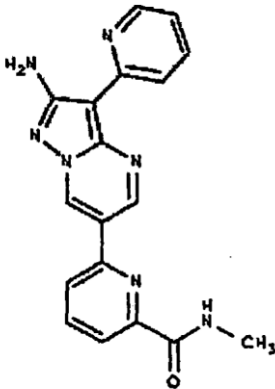
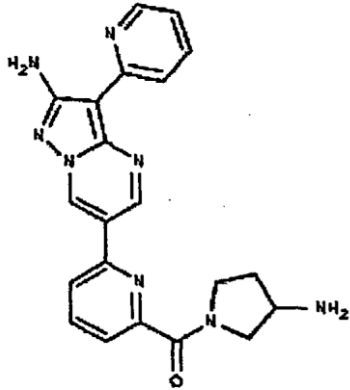
Compuesto N° (V-)	Compuesto
102	 <chem>CCN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn34)c(N)cc5c6ccncc6</chem>
103	 <chem>CN1C(=O)C(C)N(C)C1=Oc2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn34)c(N)cc5c6ccncc6</chem>
104	 <chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCCC2Nc3cc4nc5c(ncn34)c(N)cc5c6ccncc6</chem>

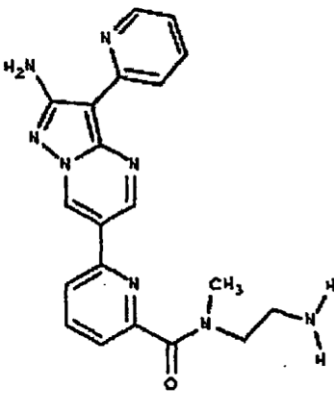
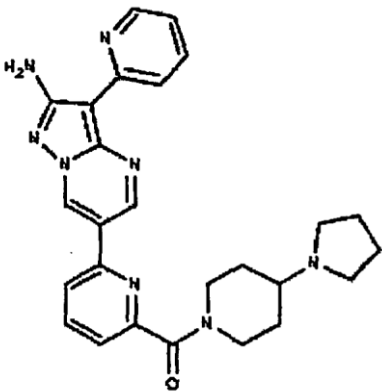
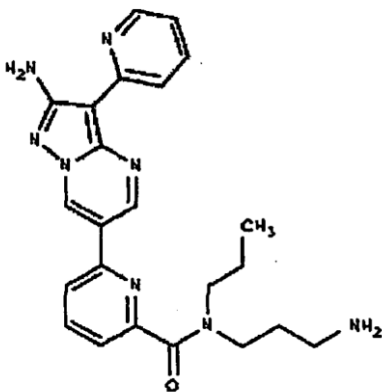
Compuesto Nº (V-)	Compuesto
105	 <chem>CN1CCN(C1)C(=O)c2ccc(cc2-c3cc4nc5c(c3)nc(N)nc5n4)nc6ccccc6</chem>
106	 <chem>CN(C)CC#CC(=O)c1ccc(cc1-c2cc3nc4c(c2)nc(N)nc4n3)nc5ccccc5</chem>
107	 <chem>CCFNC(=O)c1ccc(cc1-c2cc3nc4c(c2)nc(N)nc4n3)nc5ccccc5</chem>

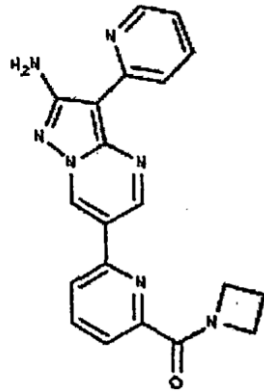
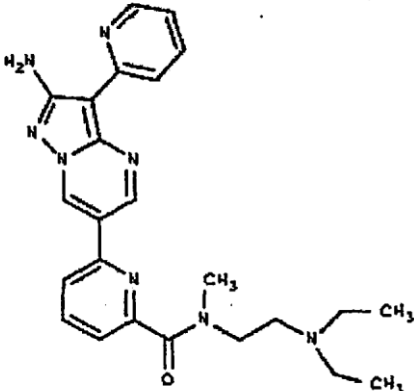
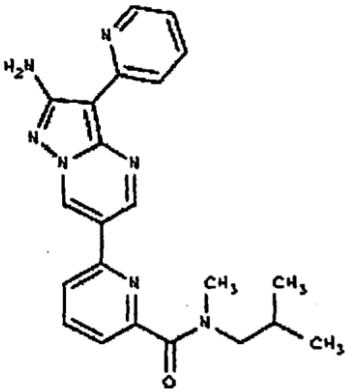
Compuesto N° (V-)	Compuesto
108	 <chem>COCCNC(=O)c1ccc2c(c1)nc3c2c(n1ccccc1n3)N</chem>
109	 <chem>CCCCNC(=O)c1ccc2c(c1)nc3c2c(n1ccccc1n3)N</chem>
110	 <chem>CCCCN(C)C(=O)c1ccc2c(c1)nc3c2c(n1ccccc1n3)N</chem>

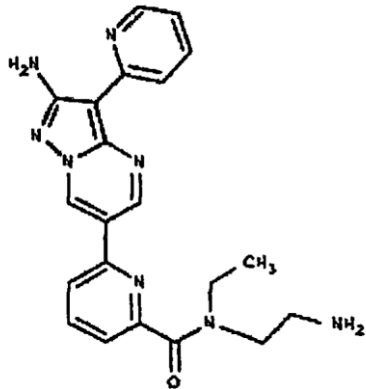
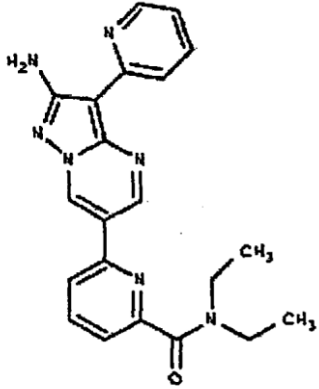
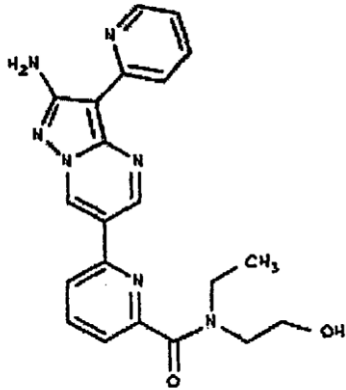
Compuesto N° (V-)	Compuesto
111	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)NCCO</chem>
112	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)NCC1CCCC1</chem>
113	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)NCCN</chem>

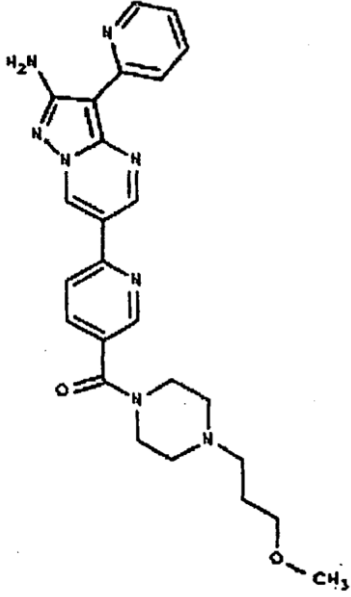
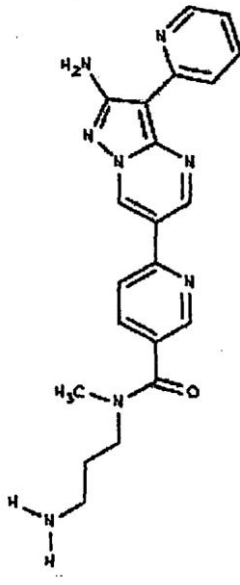
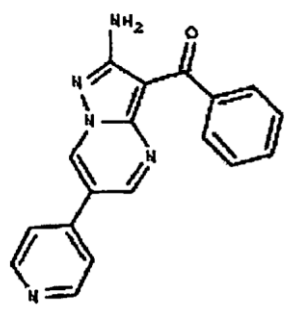
Compuesto N° (V-)	Compuesto
114	 <chem>CCN(CC#N)C(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn3c2c5ccccc5N)ccccc4</chem>
115	 <chem>CCN(CC)C(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn3c2c5ccccc5N)ccccc4</chem>
116	 <chem>CCN(CCC#N)C(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn3c2c5ccccc5N)ccccc4</chem>

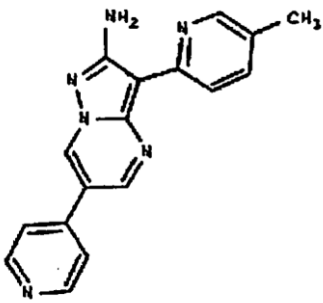
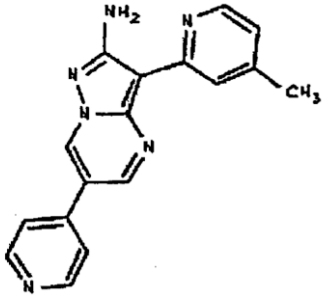
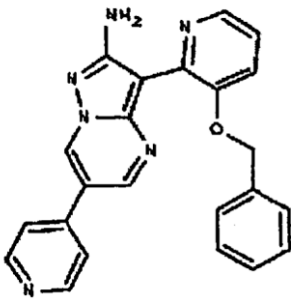
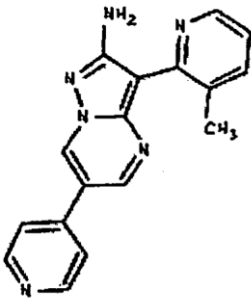
Compuesto N° (V-)	Compuesto
117	 <chem>COCOCN1CCN(CC1C(=O)c2ccncc2-c3cc4nc5c(ncn45)C(=N)Nc6ccncc63)c7ccncc7</chem>
118	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccncc1-c2cc3cc4c(ncn3c24)C(=N)Nc5ccncc5</chem>
119	 <chem>Nc1ccncc1-c2cc3cc4c(ncn3c24)C(=N)Nc5ccncc5C(=O)N6CCNCC6</chem>

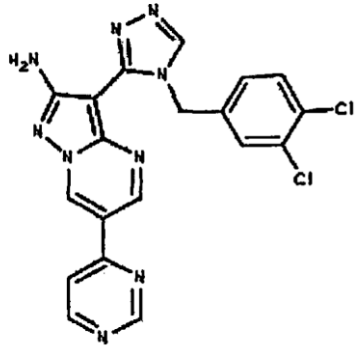
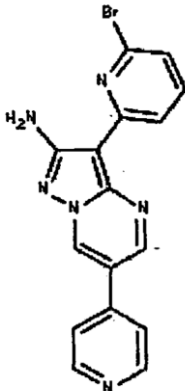
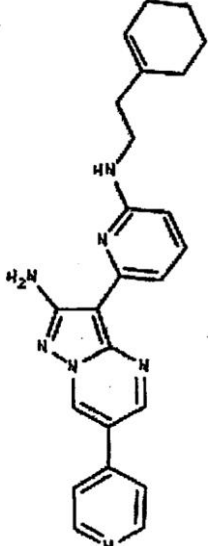
Compuesto N° (V-)	Compuesto
120	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(cc4)C(=O)NCCN</chem>
121	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(cc4)C(=O)Nc5ccc(cc5)N6CCCC6</chem>
122	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(cc4)C(=O)NCC(C)CCN</chem>

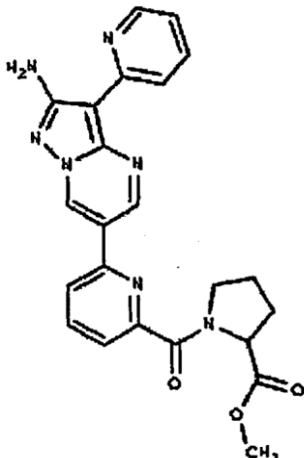
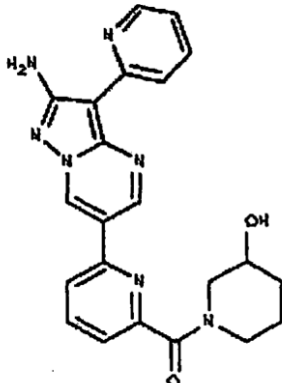
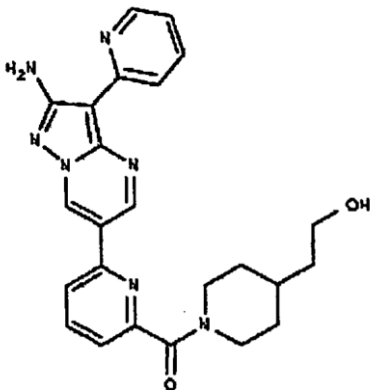
Compuesto N° (V-)	Compuesto
123	
124	
125	

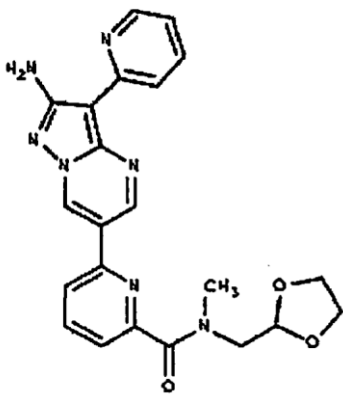
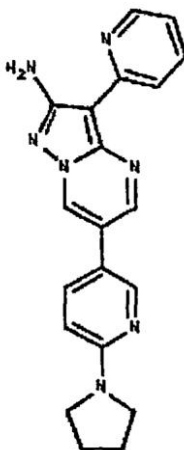
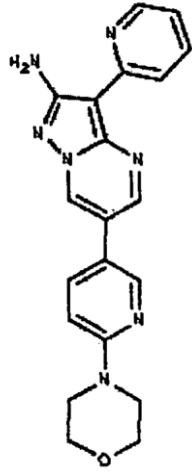
Compuesto N° (V-)	Compuesto
126	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccncc4C(=O)NCCN</chem>
127	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccncc4C(=O)NCC(C)C</chem>
128	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccncc4C(=O)NCC(C)O</chem>

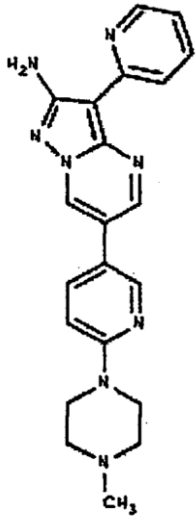
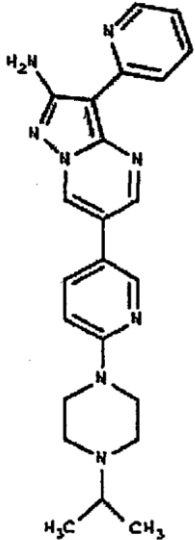
Compuesto N° (V-)	Compuesto
129	 <chem>COCCCN1CCN(C1)C(=O)c2ccncc2-c3cc4c(c5c3nnc5c4N)C6=CC=CC=C6</chem>
130	 <chem>NCCCCN(C)C(=O)c1ccncc1-c2cc3c(c4c2nnc4c3N)C5=CC=CC=C5</chem>
131	 <chem>O=C(c1ccccc1)c2c3c(c4c2nnc4c3N)C5=CC=CC=C5</chem>

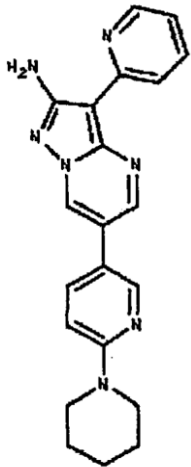
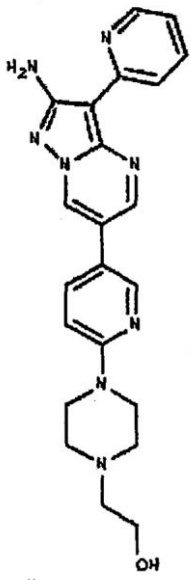
Compuesto N° (V-)	Compuesto
132	 <chem>Nc1nc2nc(NC3=CC=C(C)N3)nc(NC4=CC=CC=C4)c2n1</chem>
133	 <chem>Nc1nc2nc(NC3=CC=C(C)N3)nc(NC4=CC=CC=C4)c2n1</chem>
134	 <chem>Nc1nc2nc(NC3=CC=C(COC4=CC=CC=C4)N3)nc(NC5=CC=CC=C5)c2n1</chem>
135	 <chem>Nc1nc2nc(NC3=CC=C(C)N3)nc(NC4=CC=CC=C4)c2n1</chem>

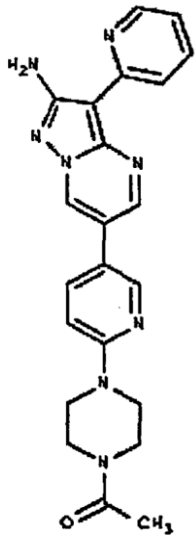
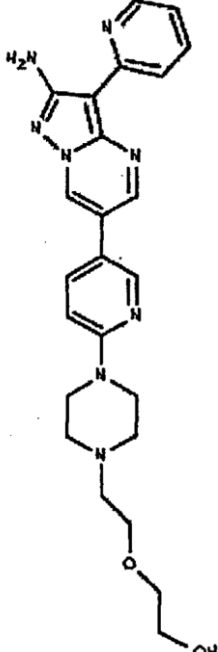
Compuesto N° (V-)	Compuesto
136	 <chem>Nc1nc2nc3cc(NC4=CN=C(C4)c5cc(Cl)cc(Cl)c5)cc3cc2n1-c1cccnc1</chem>
137	 <chem>Nc1nc2nc3cc(NC4=CC=C(C=C4)c5cc(Br)ccc5)cc3cc2n1-c1cccnc1</chem>
138	 <chem>Nc1nc2nc3cc(NC4=CC=C(C=C4)C5=CC=CC=C5)cc3cc2n1-c1cccnc1</chem>

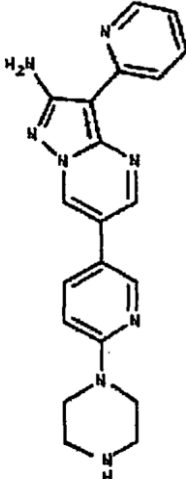
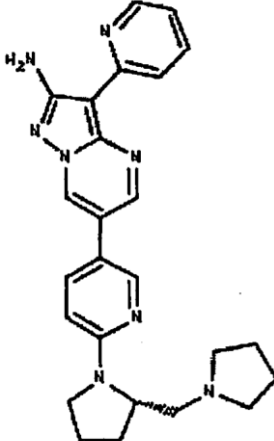
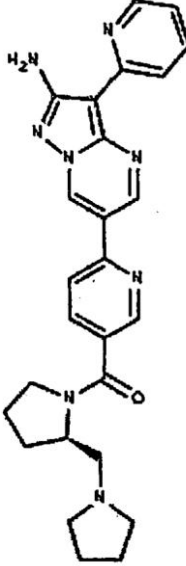
Compuesto Nº (V-)	Compuesto
139	 <chem>COC(=O)C1CCN1C(=O)c2ccc(cc2-c3cc4nc5c(ncn5c4N)C6=CC=CC=C6)nc3</chem>
140	 <chem>O[C@@H]1CCN(C1)C(=O)c2ccc(cc2-c3cc4nc5c(ncn5c4N)C6=CC=CC=C6)nc3</chem>
141	 <chem>OCC[C@H]1CCN(C1)C(=O)c2ccc(cc2-c3cc4nc5c(ncn5c4N)C6=CC=CC=C6)nc3</chem>

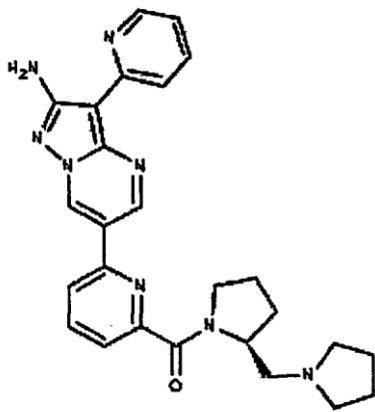
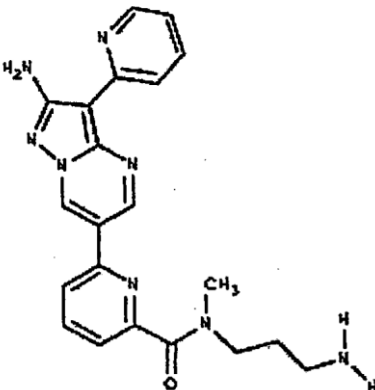
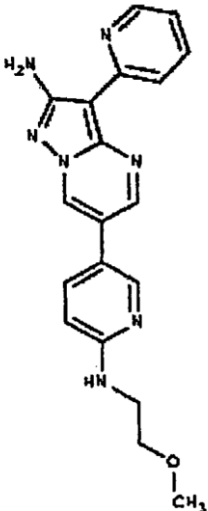
Compuesto N° (V-)	Compuesto
142	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccn1)C(=O)N(C)CC3OCCO3</chem>
143	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccn1)C3=CC=CC(=C3)N4CCCC4</chem>
144	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccn1)C3=CC=CC(=C3)N4CCOCC4</chem>

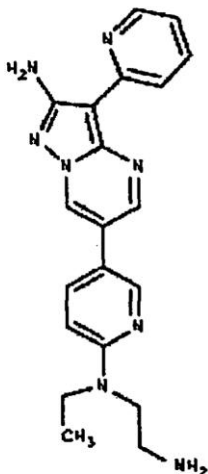
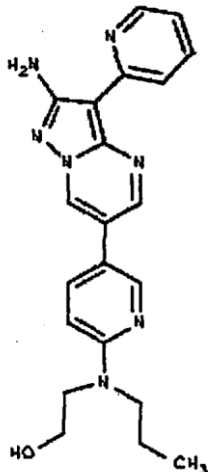
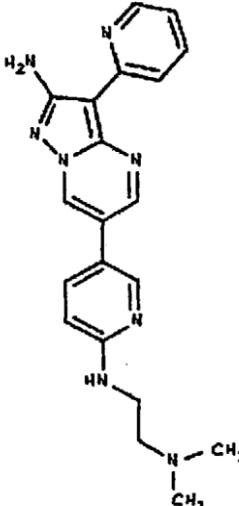
Compuesto N° (V-)	Compuesto
145	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c3ccc(cc3N4CCN(C)CC4)c5ccncc5</chem>
146	 <chem>CC(C)N1CCN(C2CCN(C3CCN(C3)CC2)CC1)c4ccncc4</chem>

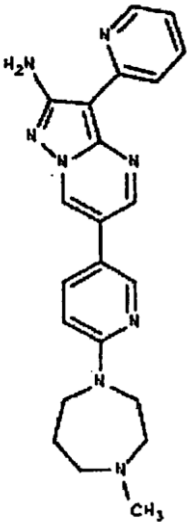
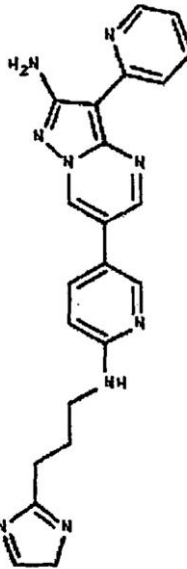
Compuesto N° (V-)	Compuesto
147	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=C(C=C3)N)nc2C4=CC=C(C=C4)N5CCCCC5</chem>
148	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=C(C=C3)N)nc2C4=CC=C(C=C4)N5CCN(CC5)CCO</chem>

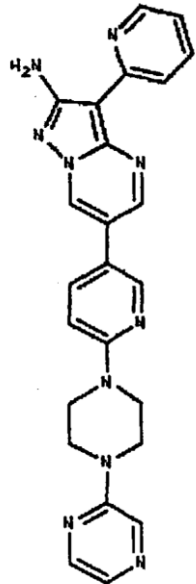
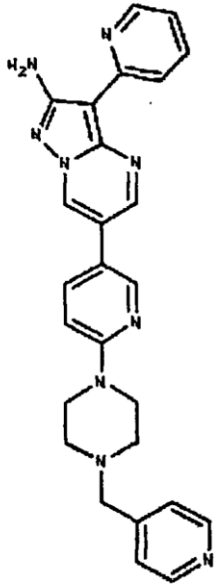
Compuesto N° (V-)	Compuesto
149	 <p>Chemical structure of compound 149: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4, a 4-(4-(2-(acetamido)azepan-1-yl)pyridin-2-yl)phenyl group at position 6, and a 2-pyridyl group at position 7.</p> <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)c2ccncc2-c3ccc(cc3-c4cc5c(c6c(c4)nn6)nc7ccccc7n5)nc8ccccc8n</chem>
150	 <p>Chemical structure of compound 150: A pyrazolo[1,5-a]pyrimidine core substituted with a 2-aminophenyl group at position 4, a 4-(4-(2-(2-hydroxyethoxy)azepan-1-yl)pyridin-2-yl)phenyl group at position 6, and a 2-pyridyl group at position 7.</p> <chem>OCCOCCN1CCN(CC1)c2ccncc2-c3ccc(cc3-c4cc5c(c6c(c4)nn6)nc7ccccc7n5)nc8ccccc8n</chem>

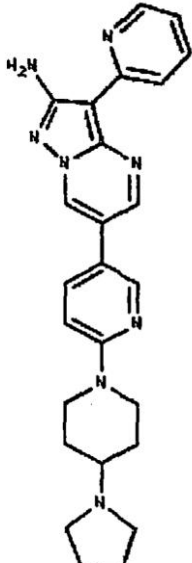
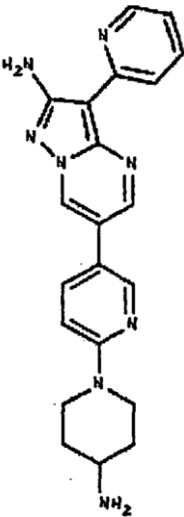
Compuesto Nº (V-)	Compuesto
151	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccncc4N5CCNCC5</chem>
152	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccncc4N5CCN(C5)C6CCN6</chem>
153	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccncc4C(=O)N5CCN(C5)C[C@H](C6CCN6)C7CCN7</chem>

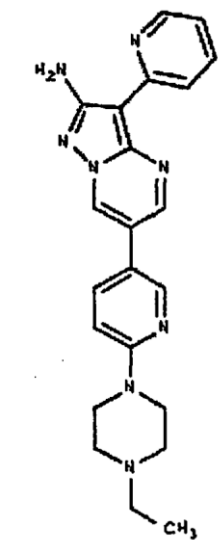
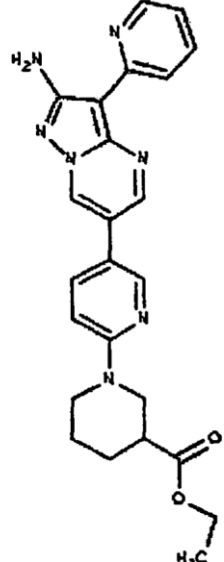
Compuesto N° (V-)	Compuesto
154	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccc(cc4)C(=O)N5CC[C@H](C5)CN6CCCC6</chem>
155	 <chem>CN(CCCCNC)C(=O)c1ccc(cc1)c2cc3c(c1)c4ccncc4n3c5cc(N)ccc52</chem>
156	 <chem>COCNCCNc1ccc(cc1)c2cc3c(c1)c4ccncc4n3c5cc(N)ccc52</chem>

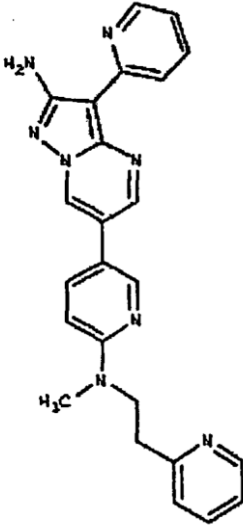
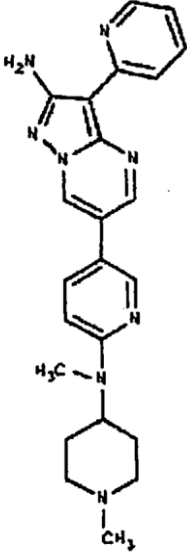
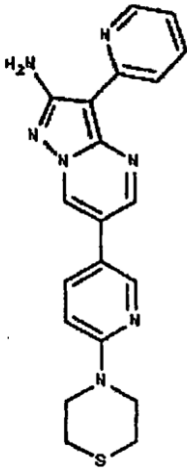
Compuesto N° (V-)	Compuesto
157	 <chem>CCNCCNc1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3cc2c5ccccc5N)N</chem>
158	 <chem>CCNCC(O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3cc2c5ccccc5N)N</chem>
159	 <chem>CN(C)CCNc1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3cc2c5ccccc5N)N</chem>

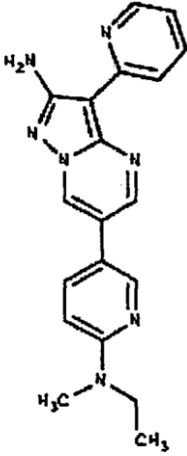
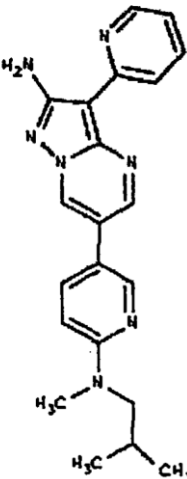
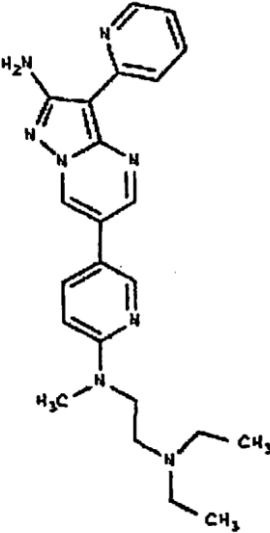
Compuesto N° (V-)	Compuesto
160	 <chem>Nc1nc2c(c1)c(cnn2)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC(=C4)N5CCN(C)CC5</chem>
161	 <chem>Nc1nc2c(c1)c(cnn2)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC(=C4)NCCCC5=CN=CN=C5</chem>

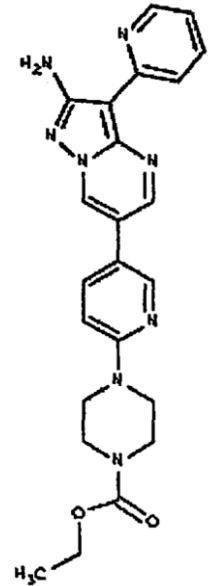
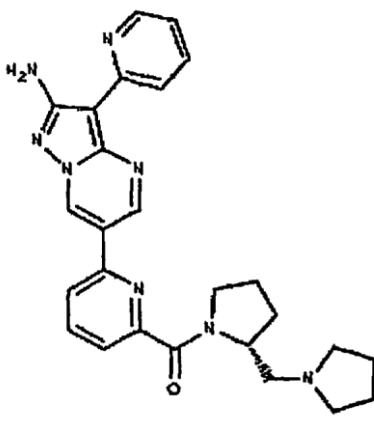
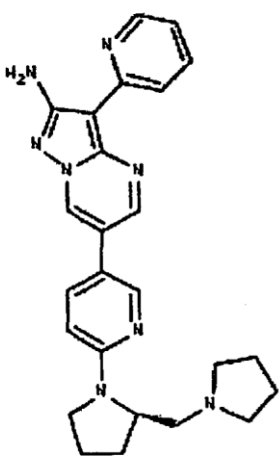
Compuesto N° (V-)	Compuesto
162	 <p>Chemical structure of compound 162: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 2-aminophenyl group at position 5 and a 4-(4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)phenyl group at position 3.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccn3n2)-c4ccc(cc4)N5CCN(CC5)c6ccncc6</chem>
163	 <p>Chemical structure of compound 163: A 1,2,4-triazole ring substituted with a 2-aminophenyl group at position 5 and a 4-(4-(4-(pyridin-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)phenyl group at position 3.</p> <chem>Nc1ccccc1-c2nc3cc(ccn3n2)-c4ccc(cc4)N5CCN(CC5Cc6ccncc6)</chem>

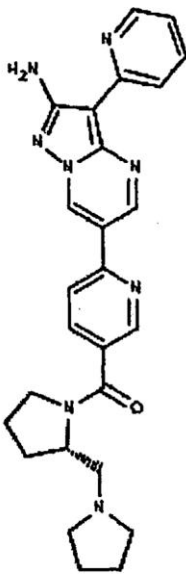
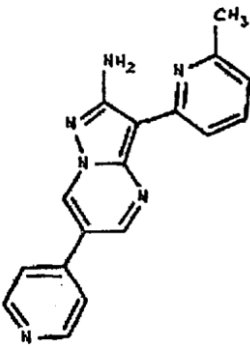
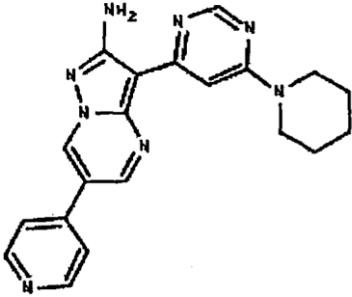
Compuesto N° (V-)	Compuesto
164	 <p>Chemical structure of compound 164: A 4-((4-((4-aminophenyl)pyridin-2-yl)pyridin-2-yl)pyridin-2-yl)pyridine derivative. The structure features a central pyridine ring connected at its 2-position to a pyridine ring, which is further connected at its 4-position to another pyridine ring. This third pyridine ring is connected at its 2-position to a pyridine ring, which is finally connected at its 4-position to a pyridine ring. The terminal pyridine ring at the bottom has an amino group (H₂N) attached to its 4-position.</p>
165	 <p>Chemical structure of compound 165: A 4-((4-((4-aminophenyl)pyridin-2-yl)pyridin-2-yl)pyridin-2-yl)pyridine derivative. The structure features a central pyridine ring connected at its 2-position to a pyridine ring, which is further connected at its 4-position to another pyridine ring. This third pyridine ring is connected at its 2-position to a pyridine ring, which is finally connected at its 4-position to a pyridine ring. The terminal pyridine ring at the bottom has an amino group (NH₂) attached to its 4-position.</p>

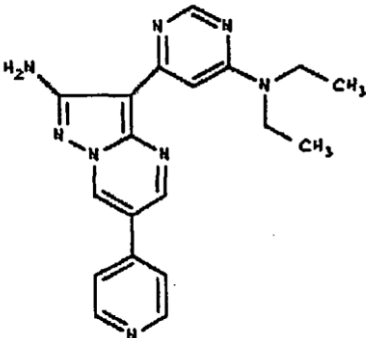
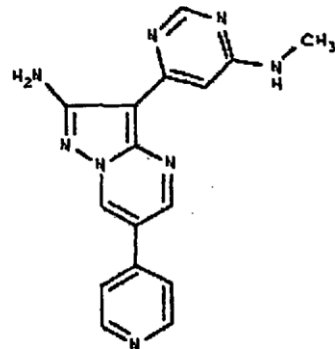
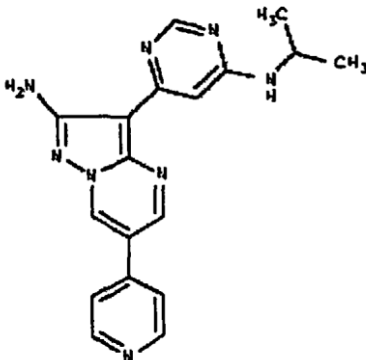
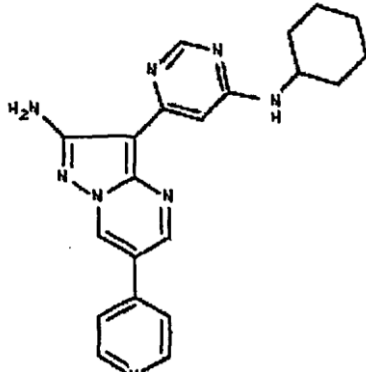
Compuesto N° (V-)	Compuesto
166	 <p>Chemical structure of compound 166: A 4-((4-ethylpiperidin-1-yl)methyl)pyridine ring is connected at its 2-position to a 4-((2-aminophenyl)-4-pyridyl)pyridine ring.</p> <chem>CCN1CCN(CC1)c2ccncc2-c3ccncc3-c4ccncc4N</chem>
167	 <p>Chemical structure of compound 167: A 4-((4-ethoxycarbonylpiperidin-1-yl)methyl)pyridine ring is connected at its 2-position to a 4-((2-aminophenyl)-4-pyridyl)pyridine ring.</p> <chem>CCOC(=O)C1CCN(CC1)c2ccncc2-c3ccncc3-c4ccncc4N</chem>

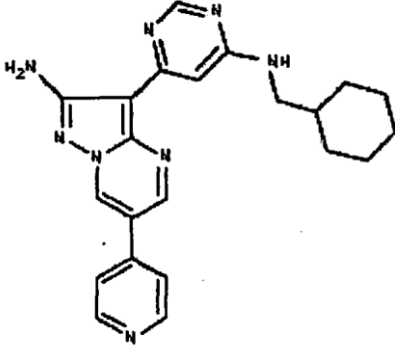
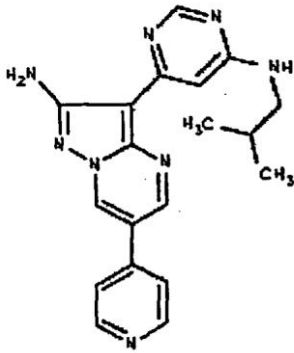
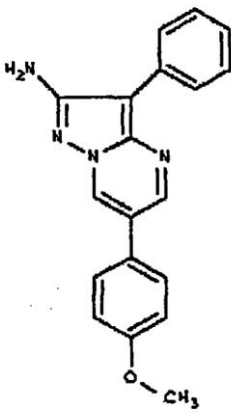
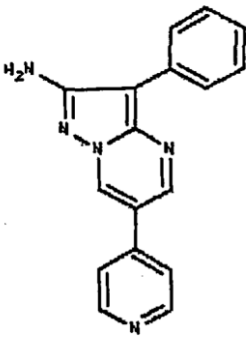
Compuesto N° (V-)	Compuesto
168	 <chem>CN(CCC1=CC=CC=N1)Nc2ccc(cc2)c3cc4nc5c(ncn5C)cc6ccccc64</chem>
169	 <chem>CN1CCN(CC1)N(C)Cc2ccc(cc2)c3cc4nc5c(ncn5C)cc6ccccc64</chem>
170	 <chem>C1CCSCC1Nc2ccc(cc2)c3cc4nc5c(ncn5C)cc6ccccc64</chem>

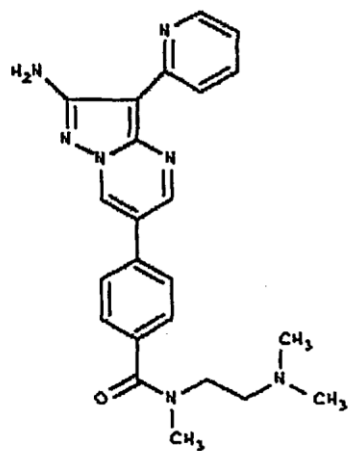
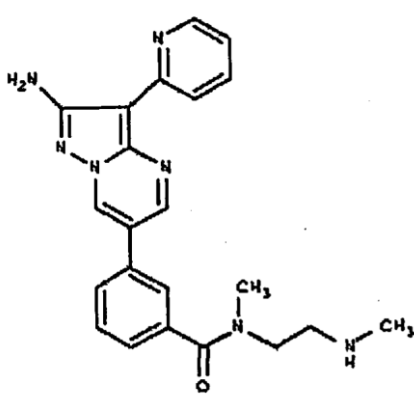
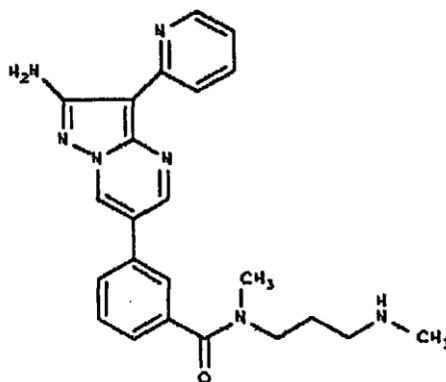
Compuesto Nº (V-)	Compuesto
171	 <chem>CCN(CC)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn3c2c4c5ccccc5N)cc6ccncc6</chem>
172	 <chem>CC(C)CN(C)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn3c2c4c5ccccc5N)cc6ccncc6</chem>
173	 <chem>CCN(CC)CN(CCC)Cc1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn3c2c4c5ccccc5N)cc6ccncc6</chem>

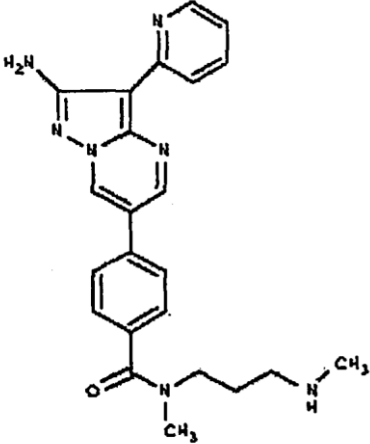
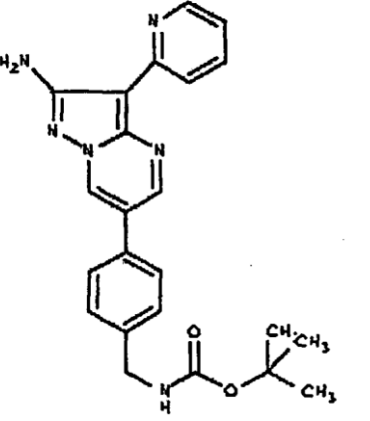
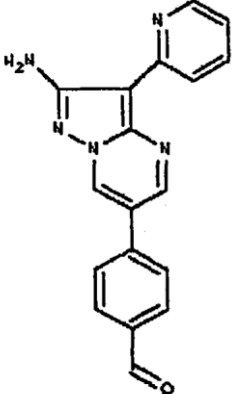
Compuesto N° (V-)	Compuesto
174	 <chem>CCOC(=O)N1CCN(CC1)c2ccc3ccn(c3)cc2-c4cc5nnc6c5ncc(c6N)c7ccccc77</chem>
175	 <chem>CC1(CCN1C(=O)c2ccc3ccn(c3)cc2-c4cc5nnc6c5ncc(c6N)c7ccccc77)C[C@H](C1)CN8CCCC8</chem>
176	 <chem>CC1(CCN1C2=CC=CC=C2-c3cc4nnc5c4ncc(c5N)c6ccccc66)C[C@H](C1)CN7CCCC7</chem>

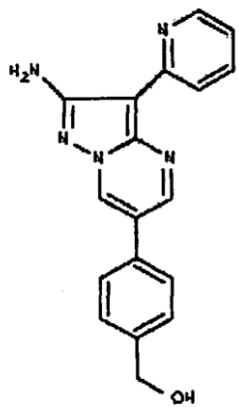
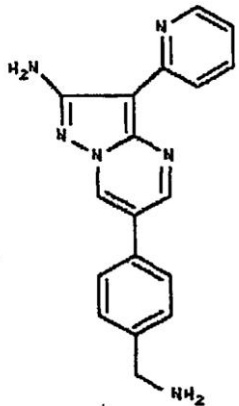
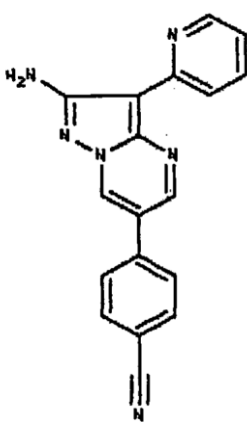
Compuesto N° (V-)	Compuesto
177	 <chem>Nc1nc2nc(NC(=O)N3CCCC3)cc2nc1-c1cccnc1</chem>
178	 <chem>Cc1cccc(c1)-c2nc3nc(N)cc3nc2-c4cccnc4</chem>
179	 <chem>Nc1nc2nc(Nc3ccncc3N4CCCCC4)cc2nc1-c5cccnc5</chem>

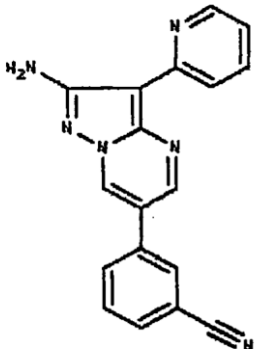
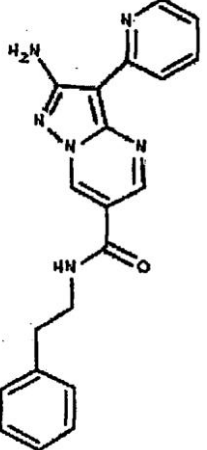
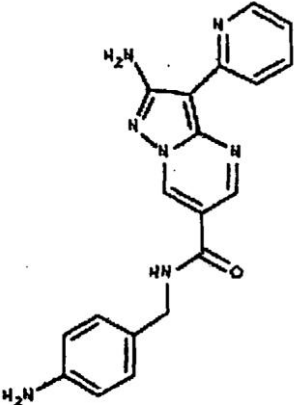
Compuesto N° (V-)	Compuesto
180	 <chem>CCN(CC)c1cc2nc3c(c1)cnc3c2c4cccnc4</chem>
181	 <chem>CNc1cc2nc3c(c1)cnc3c2c4cccnc4</chem>
182	 <chem>CC(C)Nc1cc2nc3c(c1)cnc3c2c4cccnc4</chem>
183	 <chem>C1CCN(C1)c1cc2nc3c(c1)cnc3c2c4cccnc4</chem>

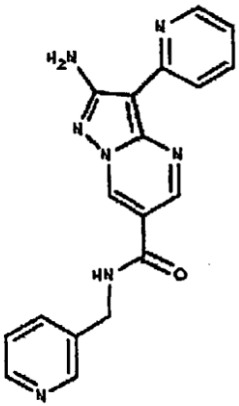
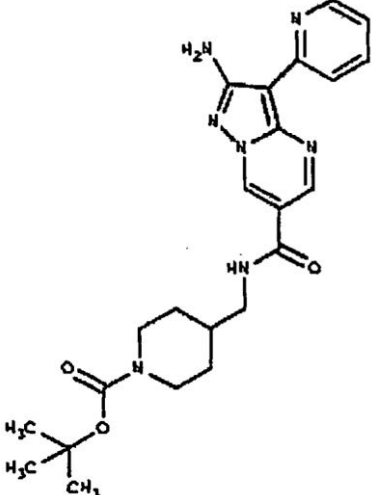
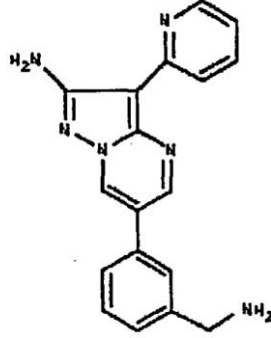
Compuesto N° (V-)	Compuesto
184	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)C3=CN=C(NCC4CCCCC4)N3</chem>
185	 <chem>CC(C)CNc1nc2c(ncn2c1-c1cccnc1)C3=CN=C(N)N3</chem>
186	 <chem>COc1ccc(cc1-c1ccc2c(ncn2c1-c3ccccc3)C4=CN=C(N)N4)</chem>
187	 <chem>c1ccc(cc1-c1ccc2c(ncn2c1-c3cccnc3)C4=CN=C(N)N4)</chem>

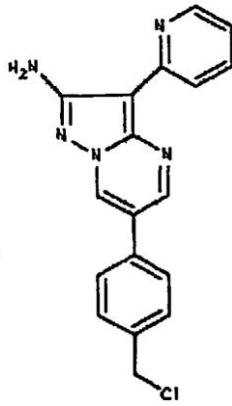
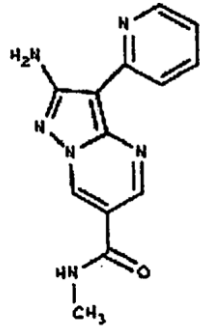
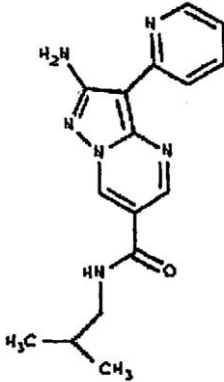
Compuesto N° (V-)	Compuesto
188	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3N)c5ccccc5n2</chem>
189	 <chem>CN(C)CCN(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3N)c5ccccc5n2</chem>
190	 <chem>CN(C)CCCN(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3N)c5ccccc5n2</chem>

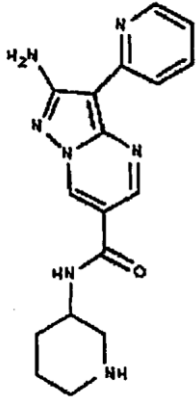
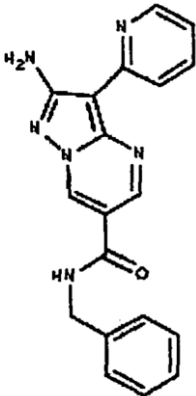
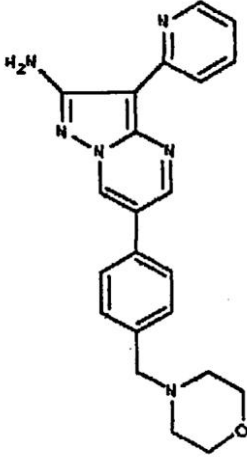
Compuesto N° (V-)	Compuesto
191	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3c2c5ccccc5N)cc6ccccc6n</chem>
192	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCc1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3c2c5ccccc5N)cc6ccccc6n</chem>
193	 <chem>O=Cc1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3c2c5ccccc5N)cc6ccccc6n</chem>

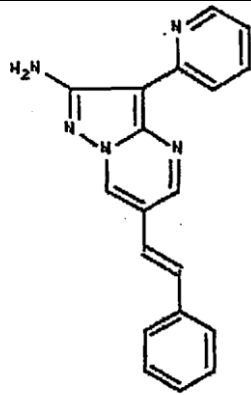
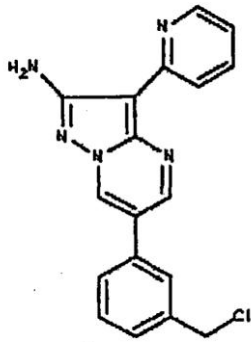
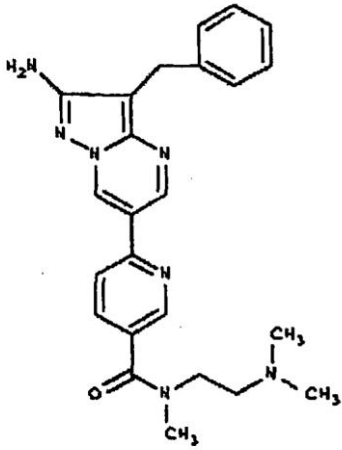
Compuesto N° (V-)	Compuesto
194	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3cc(Cc4ccc(CO)cc4)ncn2c3c5ccccc5n</chem>
195	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3cc(Cc4ccc(CN)cc4)ncn2c3c5ccccc5n</chem>
196	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3cc(Cc4ccc(C#N)cc4)ncn2c3c5ccccc5n</chem>

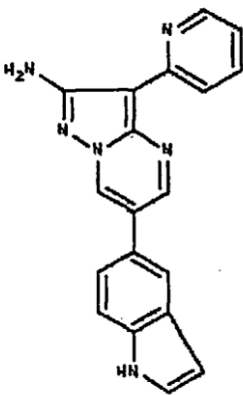
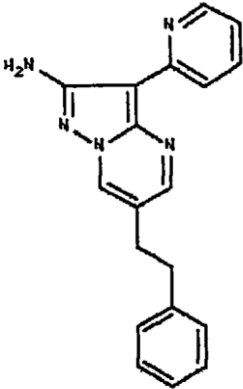
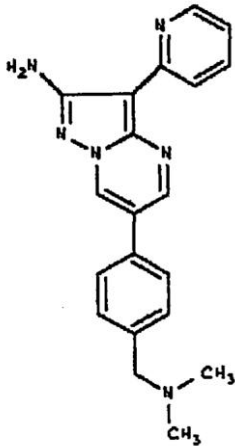
Compuesto N° (V-)	Compuesto
197	
198	
199	

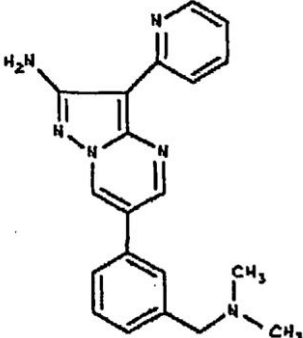
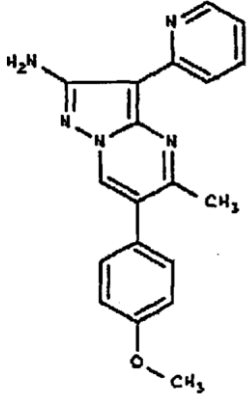
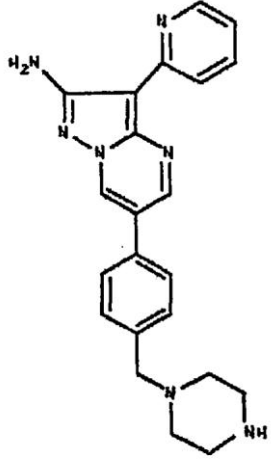
Compuesto N° (V-)	Compuesto
200	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2C4=CC=CC=C4NC(=O)NCC5=CC=CC=N5</chem>
201	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCCCC1CN(C(=O)NCC2=CC=CC=N2)C3=CC=CC=C3</chem>
202	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2C4=CC=CC=C4C5=CC=C(C=C5)CN</chem>

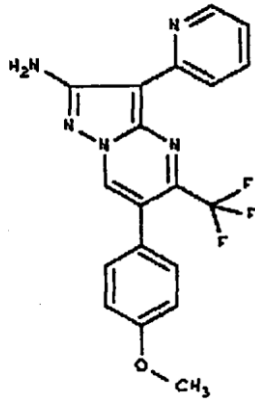
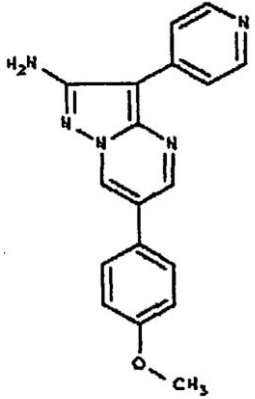
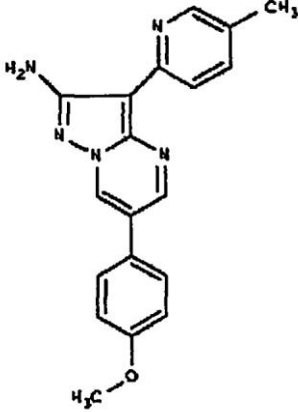
Compuesto N° (V-)	Compuesto
203	 <chem>Nc1nc2nc(cnc2n1)C3=CC=C(C=C3)CCl</chem>
204	 <chem>CNC(=O)c1c2nc(cnc2n1)C3=CC=C(C=C3)N</chem>
205	 <chem>CC(C)CNC(=O)c1c2nc(cnc2n1)C3=CC=C(C=C3)N</chem>

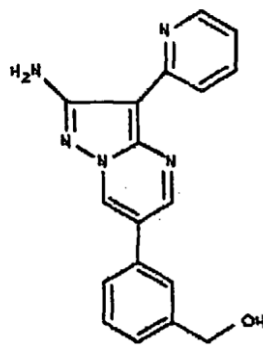
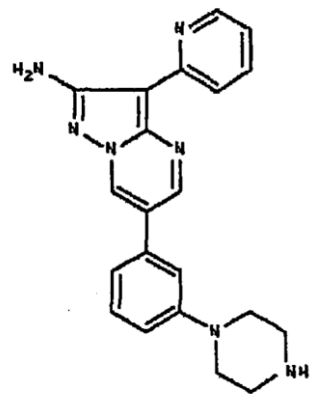
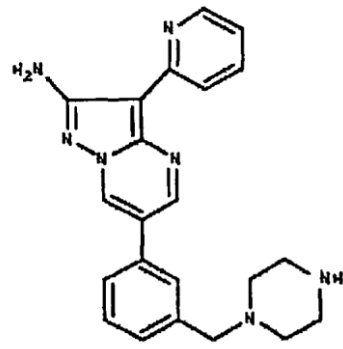
Compuesto N° (V-)	Compuesto
206	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C(=O)Nc3ccccc3</chem>
207	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C(=O)NCc3ccccc3</chem>
208	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CC=C(C=C3)CN4CCOCC4</chem>

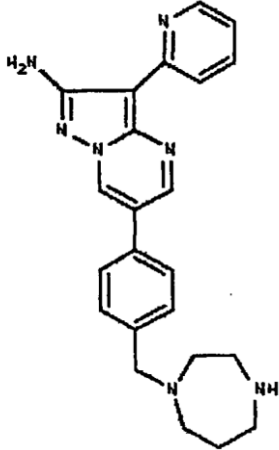
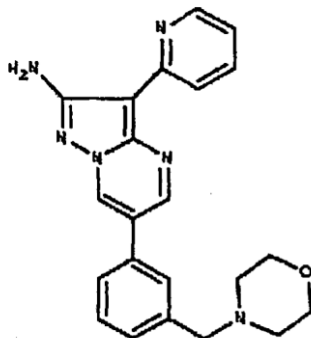
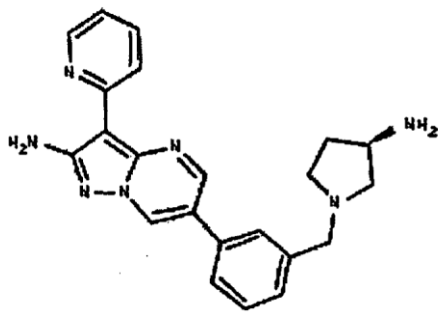
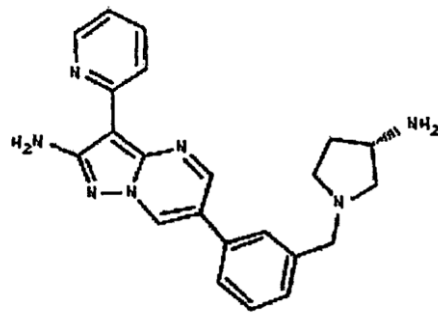
Compuesto N° (V-)	Compuesto
209	
210	
211	

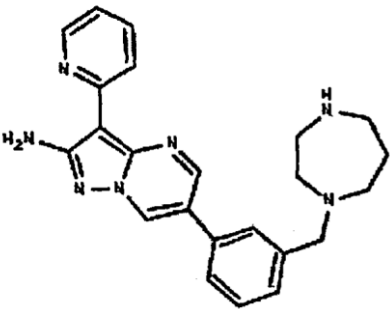
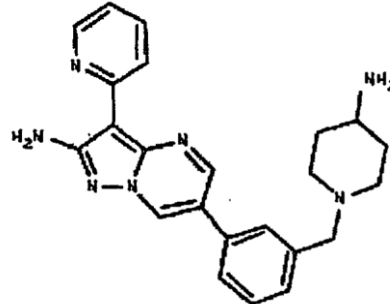
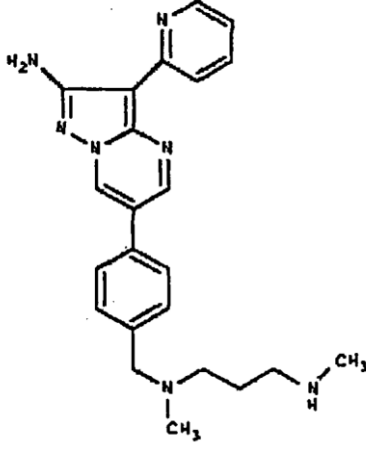
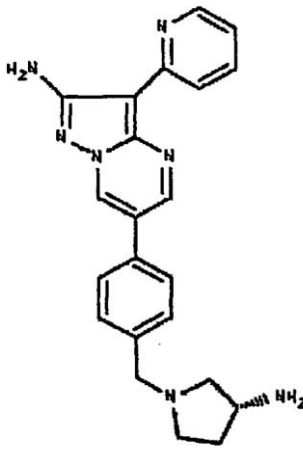
Compuesto N° (V-)	Compuesto
212	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc5c(c4)c[nH]5</chem>
213	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-CCc4ccccc4</chem>
214	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)-c2cc3c(c1)c4ccccc4n3n2</chem>

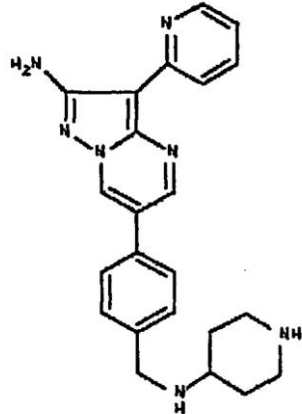
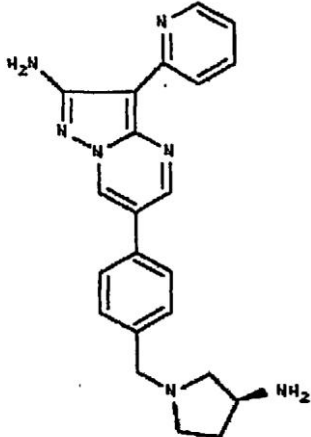
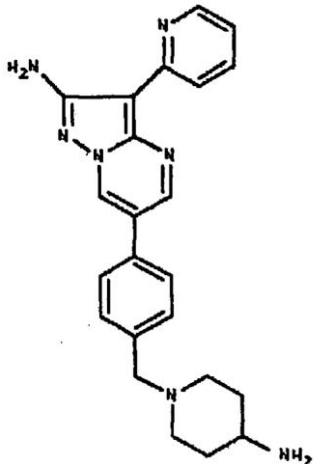
Compuesto N° (V-)	Compuesto
215	 <chem>CN(C)Cc1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(n3)c(N)cc4n2-c5ccccc5</chem>
216	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(n3)c(N)cc4n2-c5ccccc5C</chem>
217	 <chem>C1CCNCC1Cc2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(n4)c(N)cc5n3-c6ccccc6</chem>

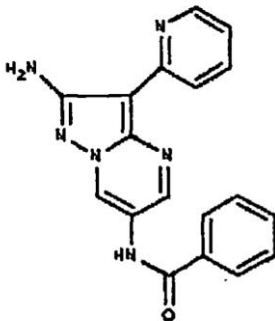
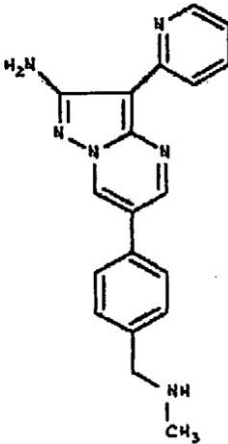
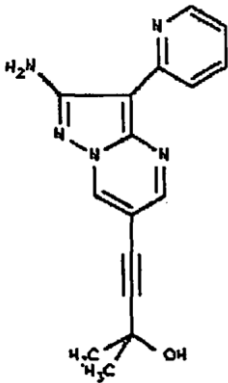
Compuesto N° (V-)	Compuesto
218	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C1c3ccc(OC)cc3)nc4ccccc4C(F)(F)F</chem>
219	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C1c3ccc(OC)cc3)nc4ccccc4</chem>
220	 <chem>Nc1nc2c(ncn2C1c3ccc(OC)cc3)nc4ccc(C)cn4</chem>

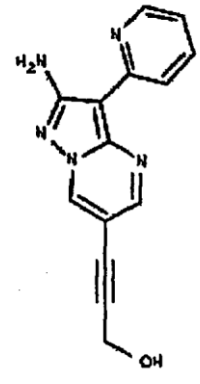
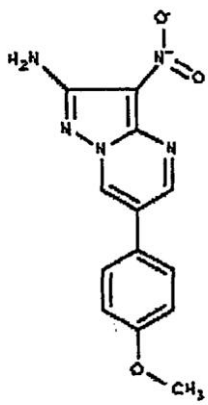
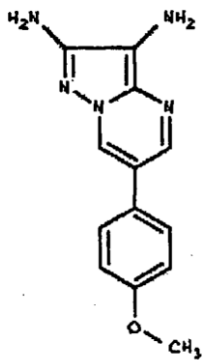
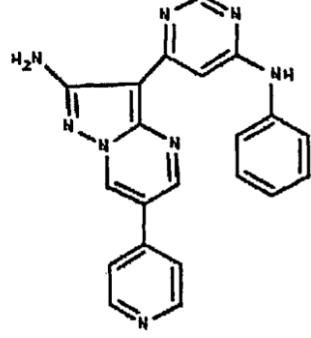
Compuesto N° (V-)	Compuesto
221	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(CO)cc4</chem>
222	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(NC5CCNCC5)cc4</chem>
223	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(CN5CCNCC5)cc4</chem>

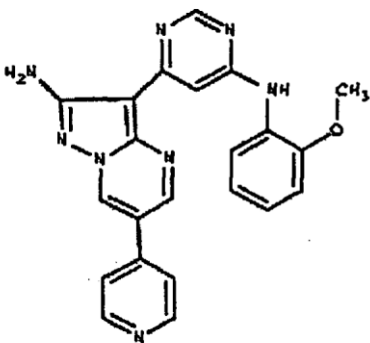
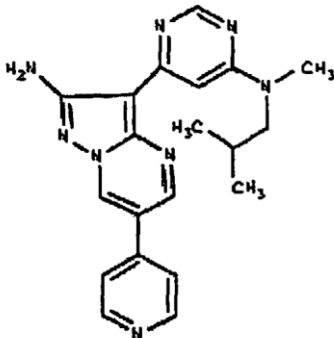
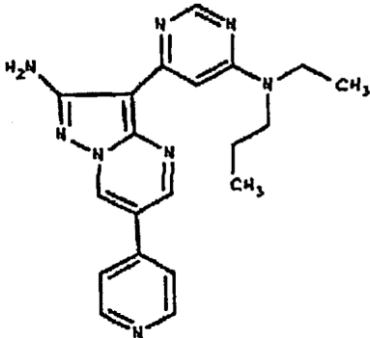
Compuesto N° (V-)	Compuesto
224	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccn(c32)C4=CC=C(C=C4)CN5CCOCC5</chem>
225	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccn(c32)C4=CC=C(C=C4)CN5CCOCC5</chem>
226	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccn(c32)C4=CC=C(C=C4)CN5CC[C@H](N)C5</chem>
227	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccn(c32)C4=CC=C(C=C4)CN5CC[C@@H](N)C5</chem>

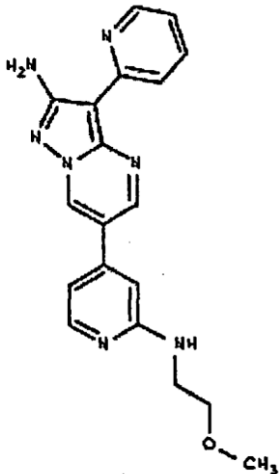
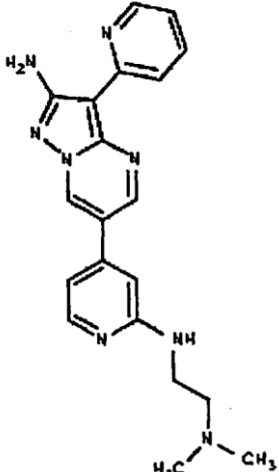
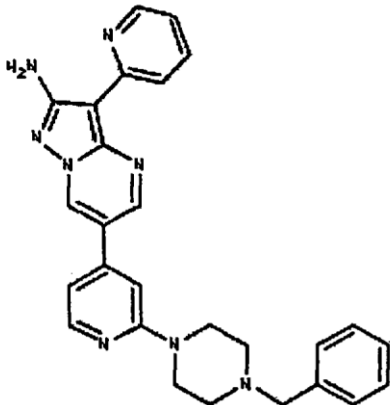
Compuesto N° (V-)	Compuesto
228	
229	
230	
231	

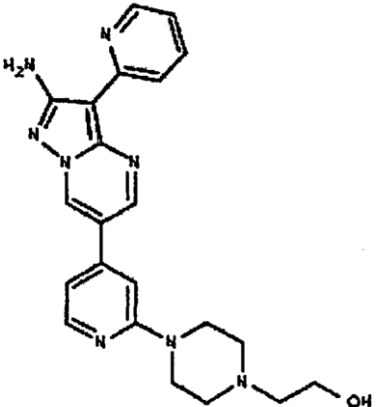
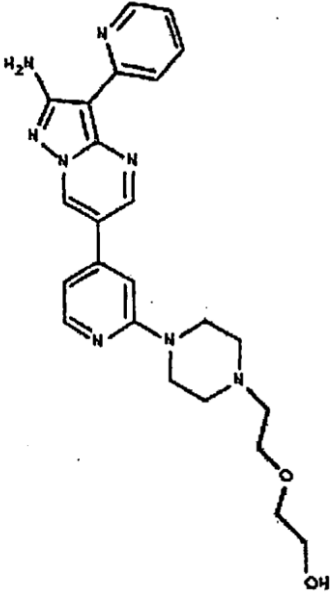
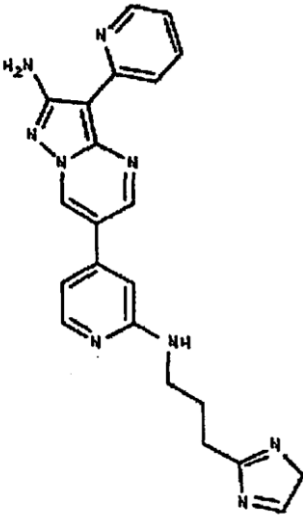
Compuesto N° (V-)	Compuesto
232	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(cc4)CNc5ccccc5N</chem>
233	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(cc4)CN[C@H]1CCCC1N</chem>
234	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(cc4)CNc5ccccc5N</chem>

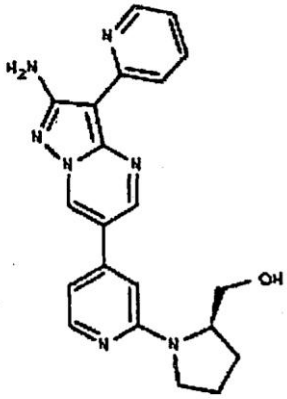
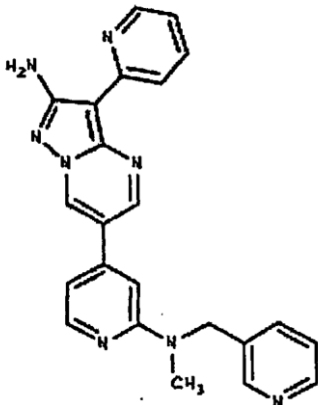
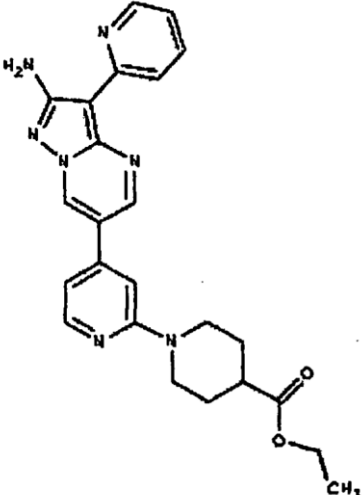
Compuesto N° (V-)	Compuesto
235	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3N=O)nc(=O)c4ccccc4</chem>
236	 <chem>CNCCc1ccc(cc1)c2nc3c(ncn3c2c4ccccc4N=O)N</chem>
237	 <chem>CC(C)(O)C#Cc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3N=O)N</chem>

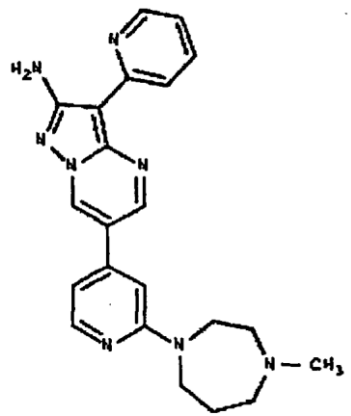
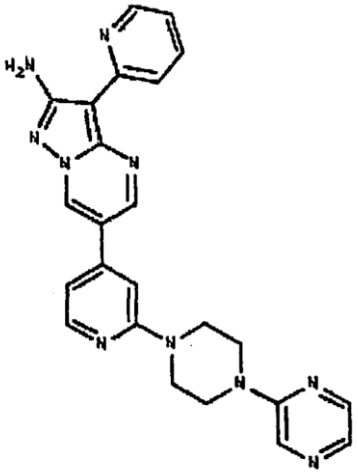
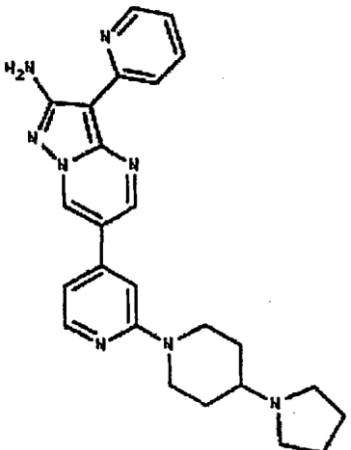
Compuesto N° (V-)	Compuesto
238	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C#CCO)c2-c3ccccc3</chem>
239	 <chem>Nc1nc2c(c1)[N+](=O)[O-]c2-c3ccc(OC)cc3</chem>
240	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(N)c2-c3ccc(OC)cc3</chem>
241	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(Nc3ccc(N)cc3)c2-c4ccncc4</chem>

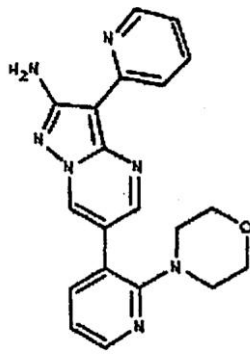
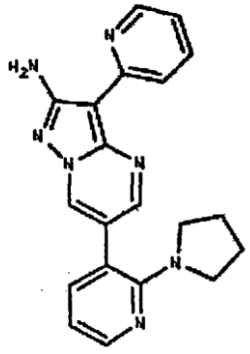
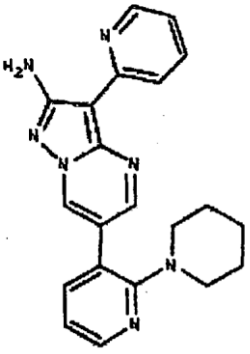
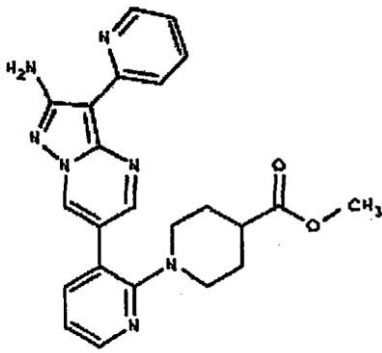
Compuesto N° (V-)	Compuesto
242	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N=C2C=CC3=C2N=CN3C4=CC=CC=C4</chem>
243	 <chem>CC(C)CN1C=CC2=C1N=CN2C3=CC=CC=C3</chem>
244	 <chem>CCN1C=CC2=C1N=CN2C3=CC=CC=C3</chem>

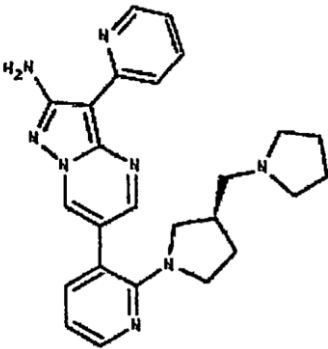
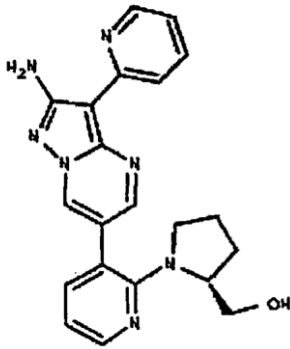
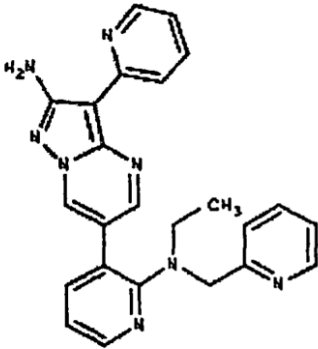
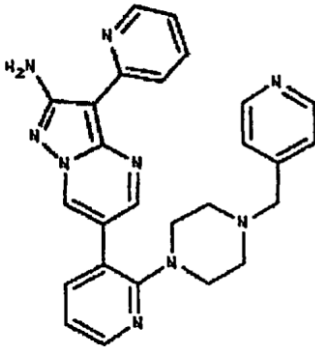
Compuesto N° (V-)	Compuesto
245	 <chem>COCCNC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2N2)C3=CC=CC=C3N2</chem>
246	 <chem>CN(C)CCNC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2N2)C3=CC=CC=C3N2</chem>
247	 <chem>C1CCN(CC1)CN(C2=CC=CC=C2)C3=CC=C(C=C3C4=CC=CC=C4N4)C5=CC=CC=C5N4</chem>

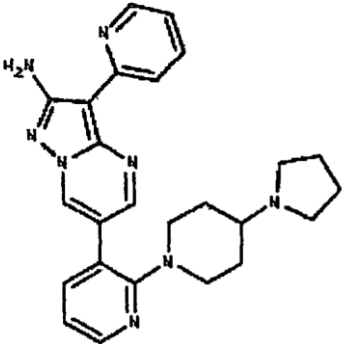
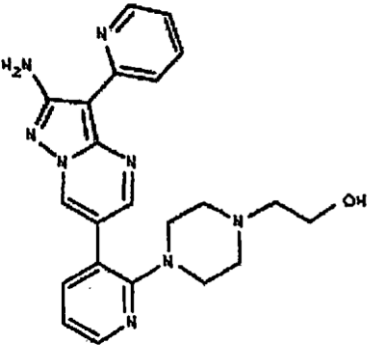
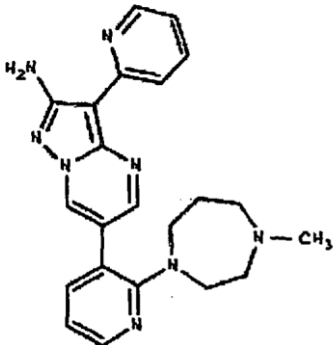
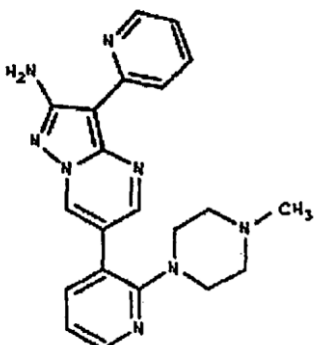
Compuesto N° (V-)	Compuesto
248	 <chem>Nc1nc2nc3cc(NC4CCN(CC4)CCO)ccc3nc2n1</chem>
249	 <chem>Nc1nc2nc3cc(NC4CCN(CC4)CCOCCO)ccc3nc2n1</chem>
250	 <chem>Nc1nc2nc3cc(NC4CCc5c[nH]cn5)ccc3nc2n1</chem>

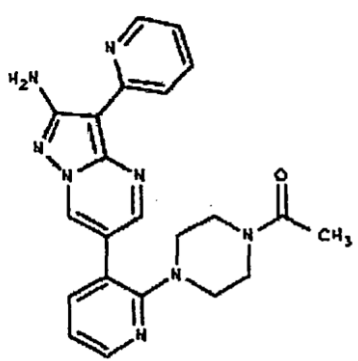
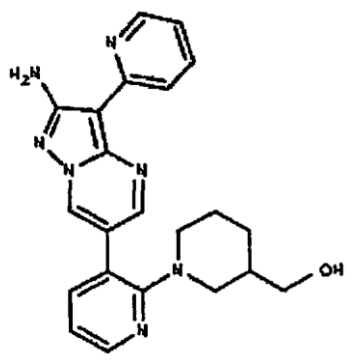
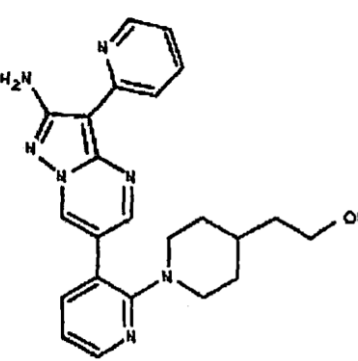
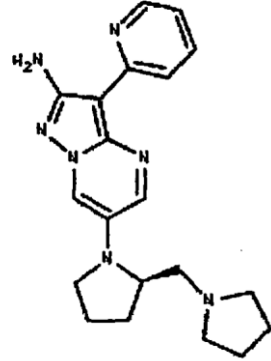
Compuesto Nº (V-)	Compuesto
251	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccn(c32)c4ccccc4c5ccn(c5)CN(C6CCCC6)C7=CC=CC=C7</chem>
252	 <chem>CN(Cc1ccncc1)c2ccncc2c3cc4c(c3)c5ccn(c45)c6ccccc6N</chem>
253	 <chem>CCOC(=O)C1CCN(C1)c2ccncc2c3cc4c(c3)c5ccn(c45)c6ccccc6N</chem>

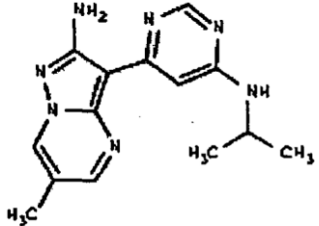
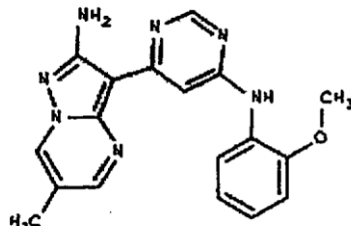
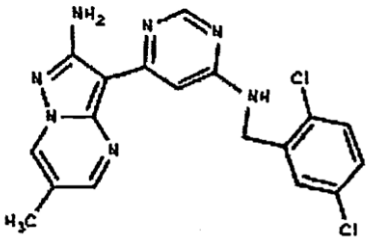
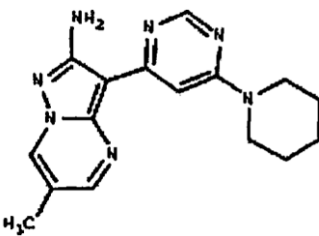
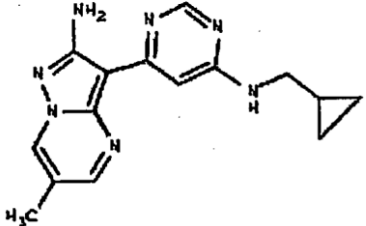
Compuesto Nº (V-)	Compuesto
254	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccccc4N5CCN(C)CC5</chem>
255	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccccc4N5CCN(C5)c6ccncc6</chem>
256	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccccc4N5CCN(C5)c6ccncc6N7CCCC7</chem>

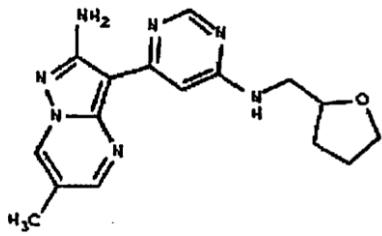
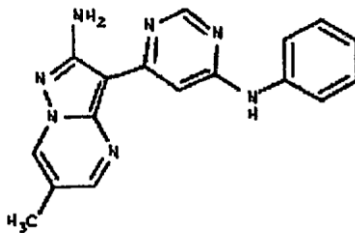
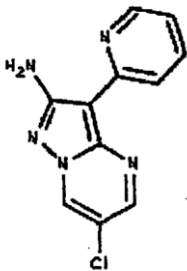
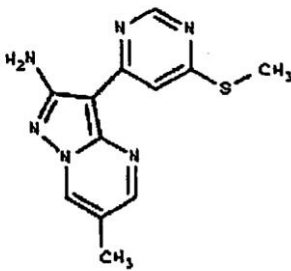
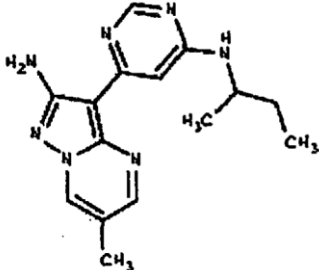
Compuesto N° (V-)	Compuesto
257	 <chem>Nc1nc2nc3cc(ccc3n2)c4ccccc4n1C5=CC=C(C=C5)N6CCOCC6</chem>
258	 <chem>Nc1nc2nc3cc(ccc3n2)c4ccccc4n1C5=CC=C(C=C5)N6CCCN6</chem>
259	 <chem>Nc1nc2nc3cc(ccc3n2)c4ccccc4n1C5=CC=C(C=C5)N6CCCCC6</chem>
260	 <chem>COC(=O)C1CCN(C1)c2cc3cc(ccc3n2)c4ccccc4n1C5=CC=C(C=C5)N6CCCCC6</chem>

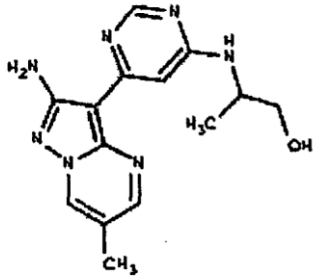
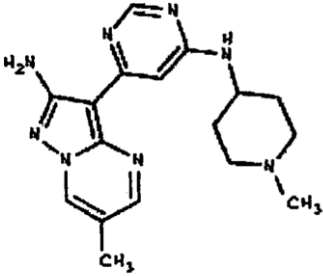
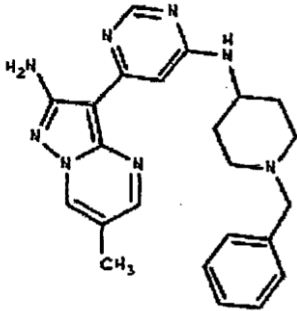
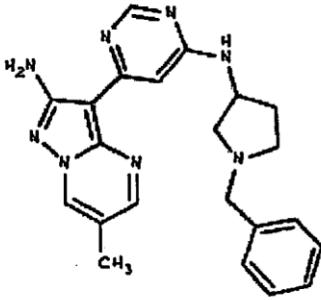
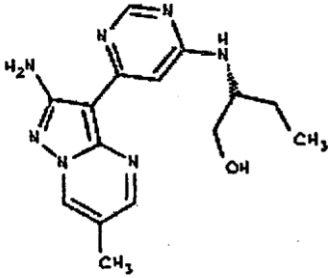
Compuesto N° (V-)	Compuesto
261	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)c3ccccc3NCC4CCCC4</chem>
262	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)c3ccccc3CO</chem>
263	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)c3ccccc3CNCC4=CC=CC=N4C</chem>
264	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)c3ccccc3CNCC4=CC=CC=N4</chem>

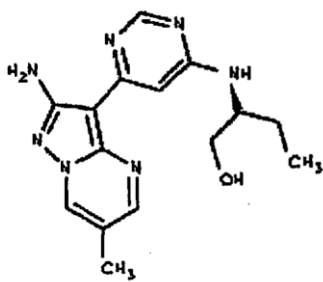
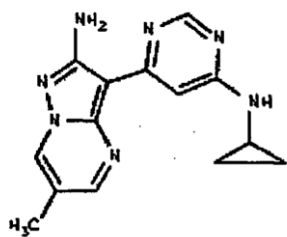
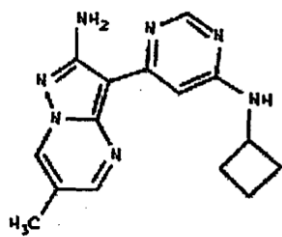
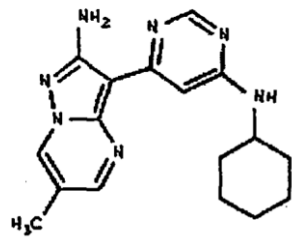
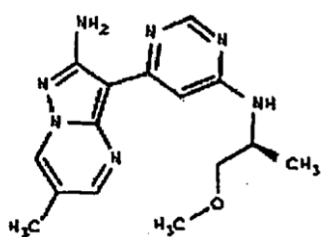
Compuesto N° (V-)	Compuesto
265	
266	
267	
268	

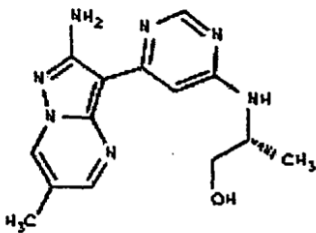
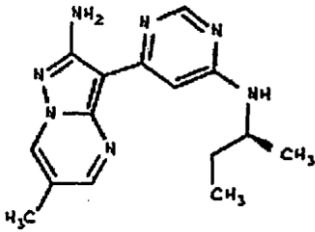
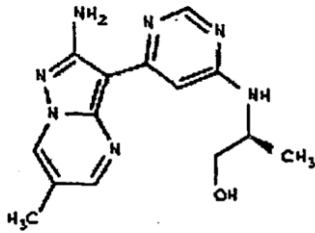
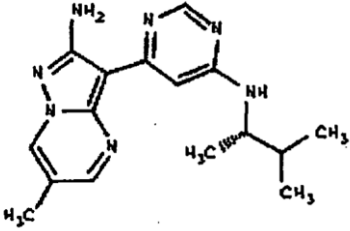
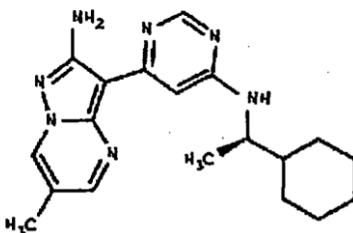
Compuesto N° (V-)	Compuesto
269	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)c2cnc3c2cnc3c4cnc5ccccc45</chem>
270	 <chem>OC1CCN(CC1)c2cnc3c2cnc3c4cnc5ccccc45</chem>
271	 <chem>OC1CCN(CC1Cc2cnc3c2cnc3c4cnc5ccccc45)CCO</chem>
272	 <chem>C1CCN(C1Cc2cnc3c2cnc3c4cnc5ccccc45)C2CCCC2</chem>

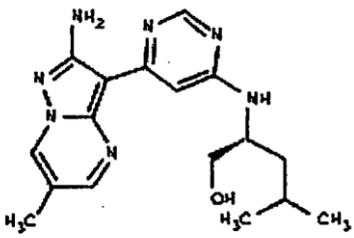
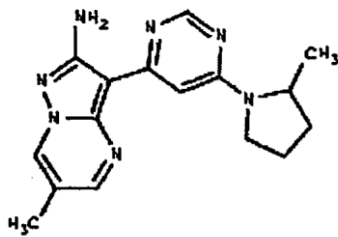
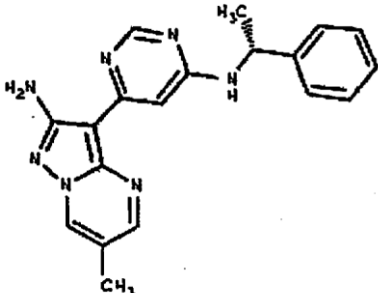
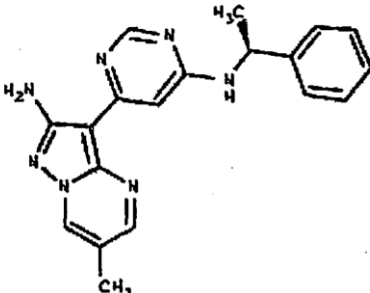
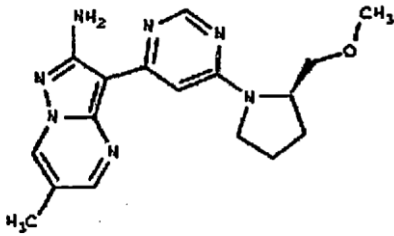
Compuesto N° (V-)	Compuesto
273	
274	
275	
276	
277	

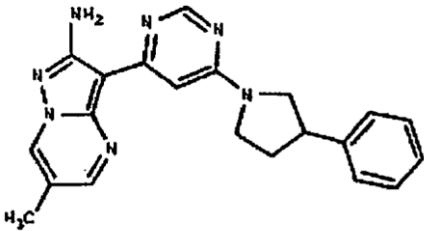
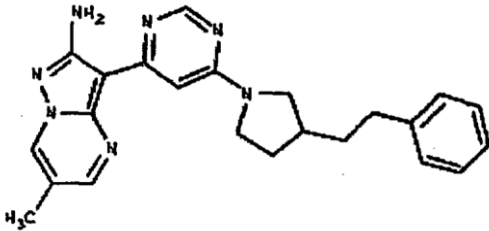
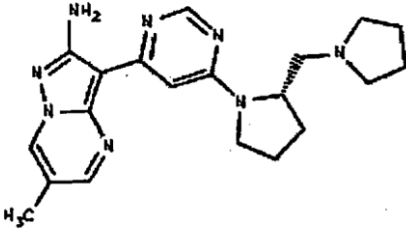
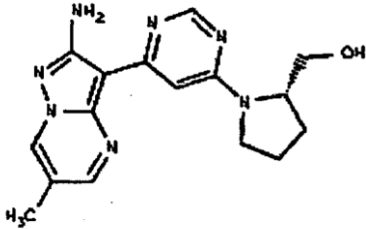
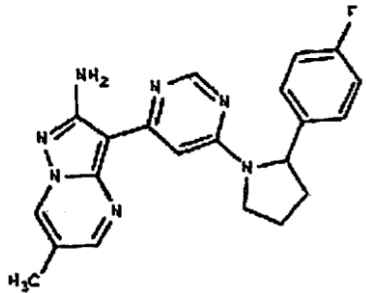
Compuesto N° (V-)	Compuesto
278	
279	
280	
281	
282	

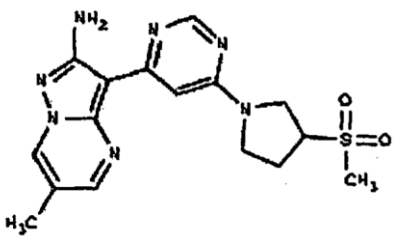
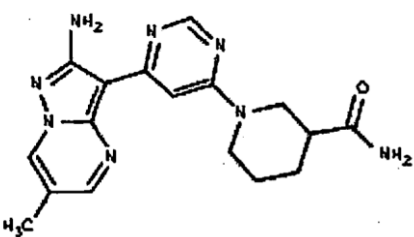
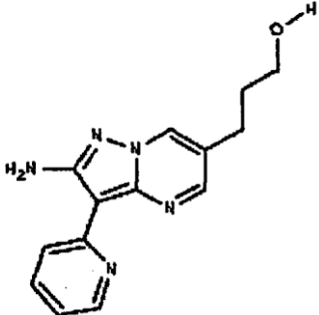
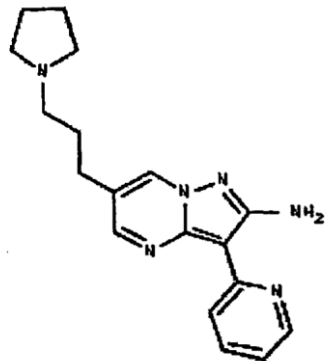
Compuesto N° (V-)	Compuesto
283	
284	
285	
286	
287	

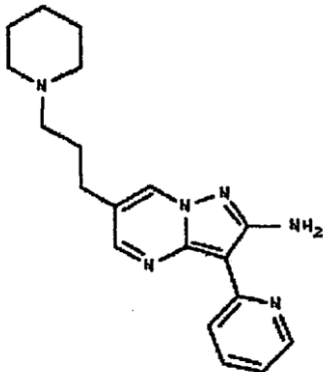
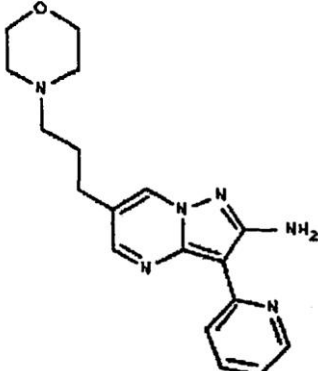
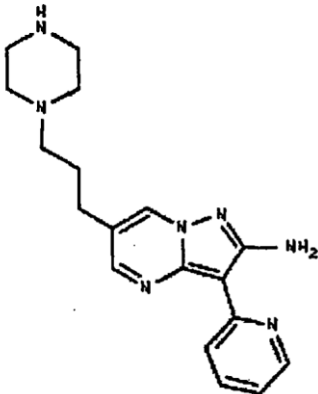
Compuesto N° (V-)	Compuesto
288	
289	
290	
291	
292	

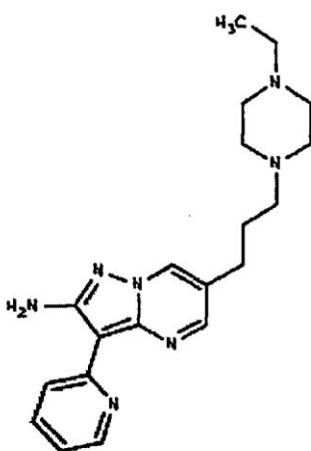
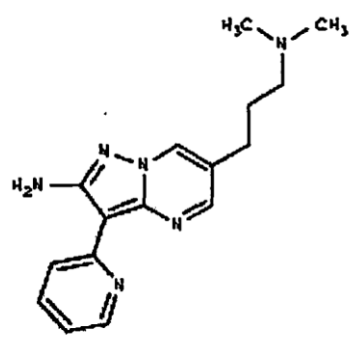
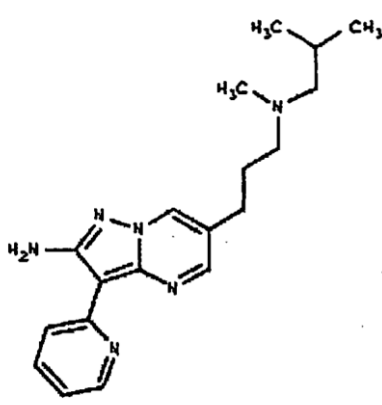
Compuesto N° (V-)	Compuesto
293	 <chem>Cc1cc2nc(N)c3nc(NC[C@H](O)C)c3nc2n1</chem>
294	 <chem>Cc1cc2nc(N)c3nc(NC[C@H](C)C)c3nc2n1</chem>
295	 <chem>Cc1cc2nc(N)c3nc(NC[C@@H](O)C)c3nc2n1</chem>
296	 <chem>CC(C)[C@H](N)CNC1=CN=C(C=C1)C2=NC3=C(N)N=CN=C3C=C2C</chem>
297	 <chem>Cc1cc2nc(N)c3nc(NC[C@H](C1CCCCC1)C)c3nc2n1</chem>

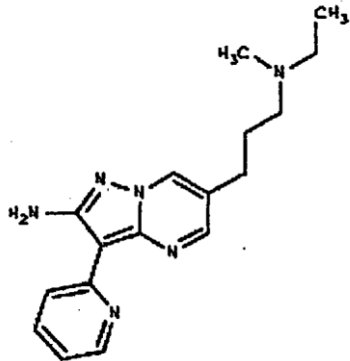
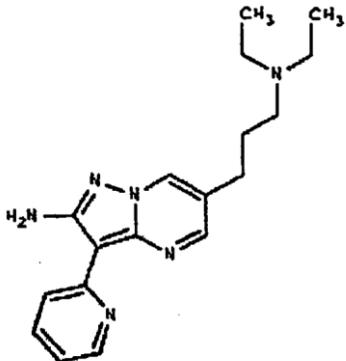
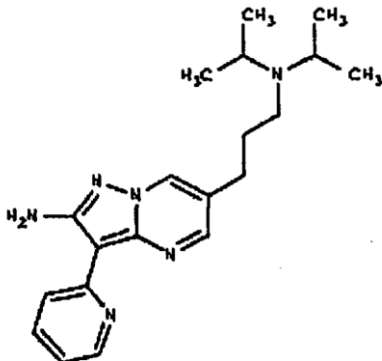
Compuesto N° (V-)	Compuesto
298	
299	
300	
301	
302	

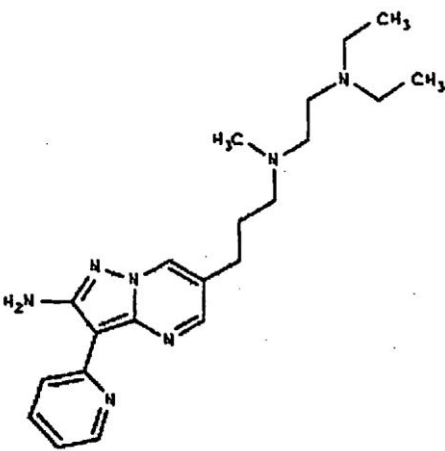
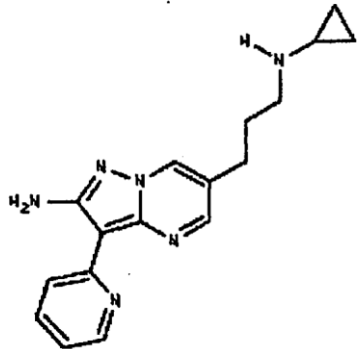
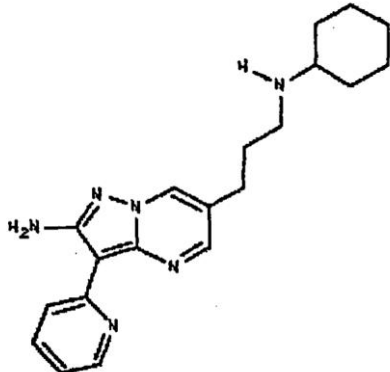
Compuesto N° (V-)	Compuesto
303	
304	
305	
306	
307	

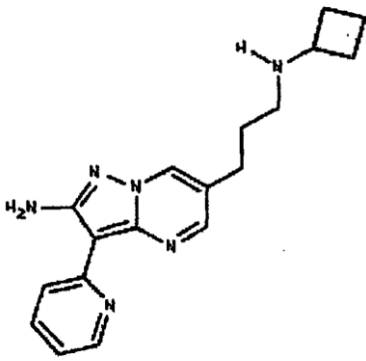
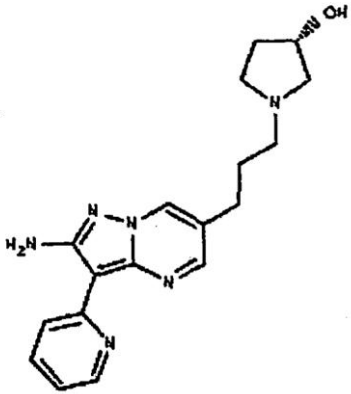
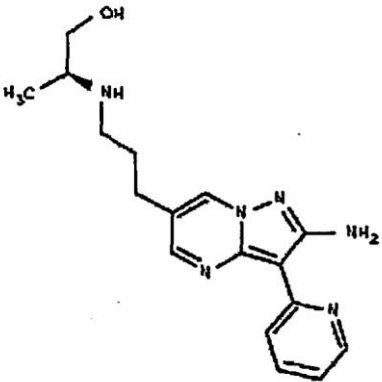
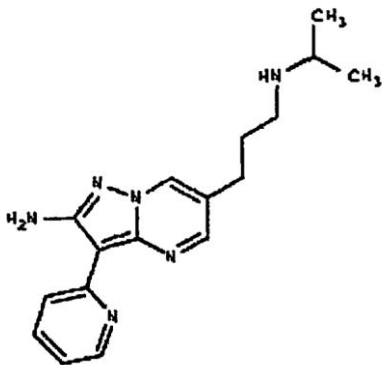
Compuesto N° (V-)	Compuesto
308	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2N)cc1-c1ccncc1N1CCCC1S(=O)(=O)C</chem>
309	 <chem>Cc1cc2nc3c(ncn3c2N)cc1-c1ccncc1N1CCCCC1C(=O)N</chem>
310	 <chem>OCCOCCc1cc2nc3c(ncn3c2N)cc1-c1cccnc1</chem>
311	 <chem>C1CCCN1CCCc2cc3c(nc4c3cnc4N)cc2-c2cccnc2</chem>

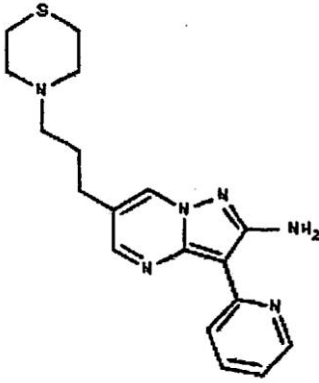
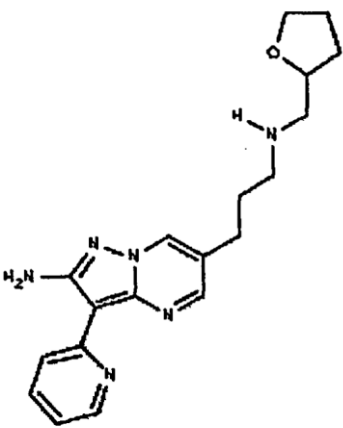
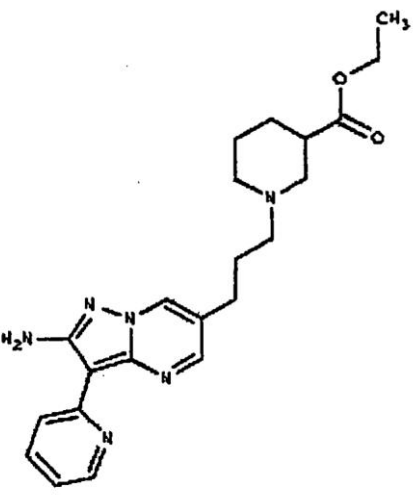
Compuesto N° (V-)	Compuesto
312	 <chem>Nc1nc2cc(CCN3CCCCC3)ncn2c1-c4ccccn4</chem>
313	 <chem>Nc1nc2cc(CCN3CCOCC3)ncn2c1-c4ccccn4</chem>
314	 <chem>Nc1nc2cc(CCN3CCCCN3)ncn2c1-c4ccccn4</chem>

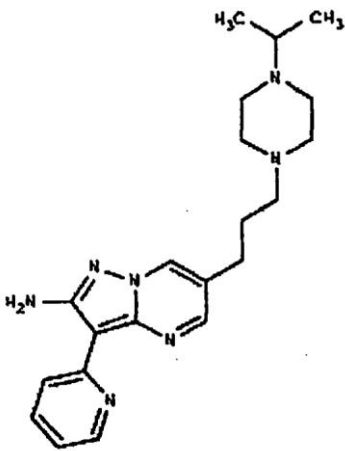
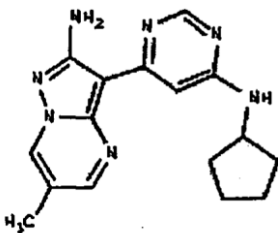
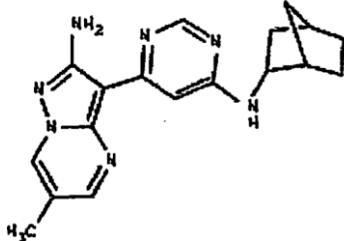
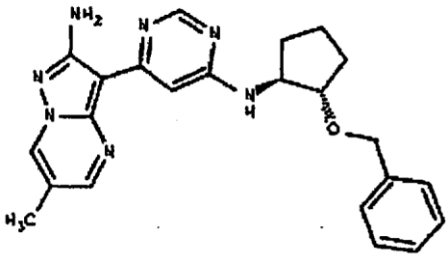
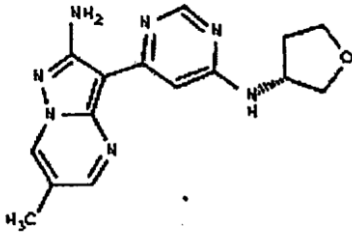
Compuesto N° (V-)	Compuesto
315	 <chem>CCN(C)CCCC1=CN2C(=NC(=C1)C(=CN2)c3ccncc3)</chem>
316	 <chem>CN(C)CCCC1=CN2C(=NC(=C1)C(=CN2)c3ccncc3)</chem>
317	 <chem>CC(C)CNCCCC1=CN2C(=NC(=C1)C(=CN2)c3ccncc3)</chem>

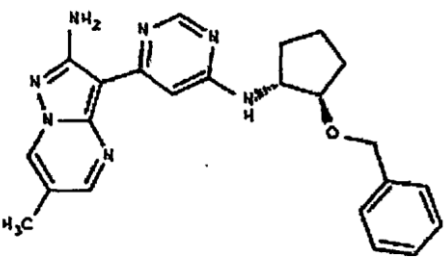
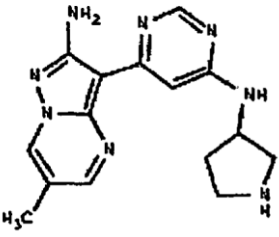
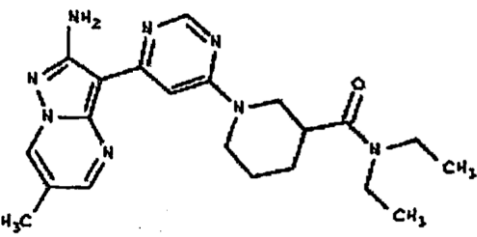
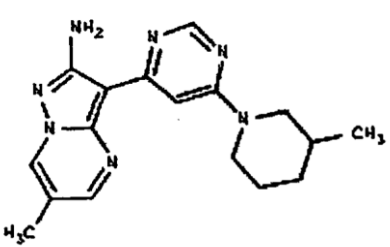
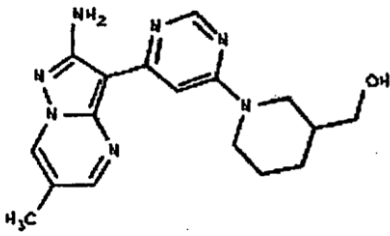
Compuesto N° (V-)	Compuesto
318	 <chem>CCN(CC)CCCC1=CN2C(=NC(=C1)C(=C2)C3=CC=CC=N3)</chem>
319	 <chem>CC(C)N(CC(C)C)CCCC1=CN2C(=NC(=C1)C(=C2)C3=CC=CC=N3)</chem>
320	 <chem>CC(C)C(C)N(CC(C)C)CCCC1=CN2C(=NC(=C1)C(=C2)C3=CC=CC=N3)</chem>

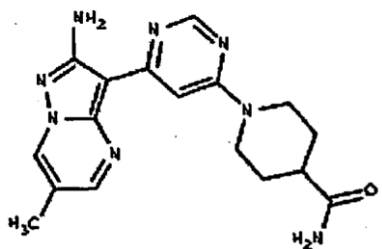
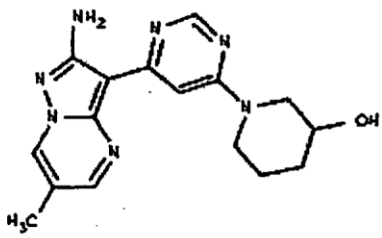
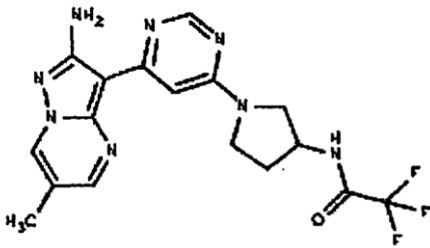
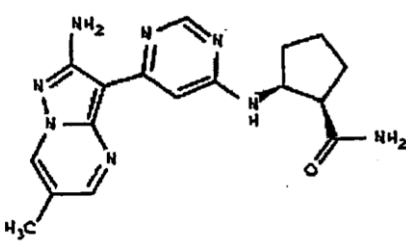
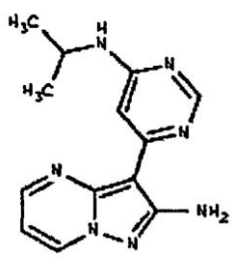
Compuesto N° (V-)	Compuesto
321	 <chem>CCN(CC)CCCNc1cc2nc3c(ncn3c1-c1cccnc1)N</chem>
322	 <chem>C1CCN1CCCNc1cc2nc3c(ncn3c1-c1cccnc1)N</chem>
323	 <chem>C1CCN(C1)CCCNc1cc2nc3c(ncn3c1-c1cccnc1)N</chem>

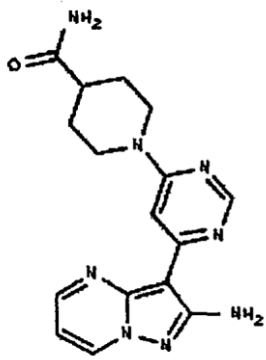
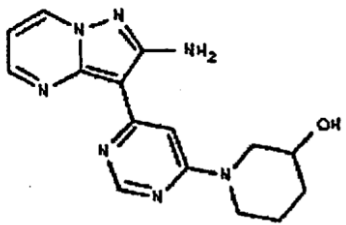
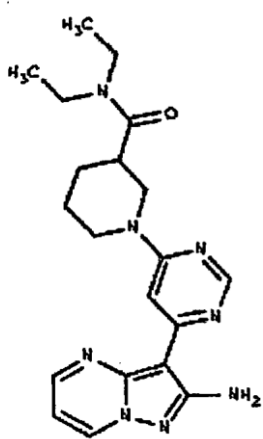
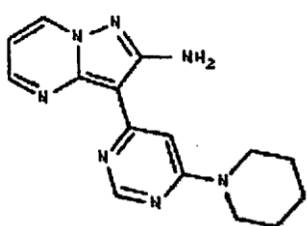
Compuesto N° (V-)	Compuesto
324	 <chem>Nc1nc2c(c1-c1ccncc1)ncn2C3=CC=C(C=C3)CCCCN4CCCC4</chem>
325	 <chem>Nc1nc2c(c1-c1ccncc1)ncn2C3=CC=C(C=C3)CCCCN4CC(O)CCN4</chem>
326	 <chem>CC(O)CNCCCC1=CN2C(=N1)c3ccncc3N2C4=CC=C(C=C4)N</chem>
327	 <chem>CC(C)NCCCC1=CN2C(=N1)c3ccncc3N2C4=CC=C(C=C4)N</chem>

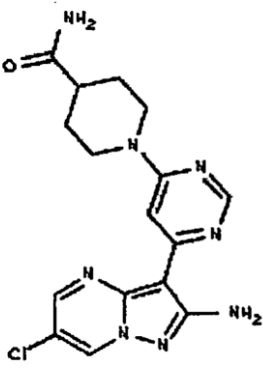
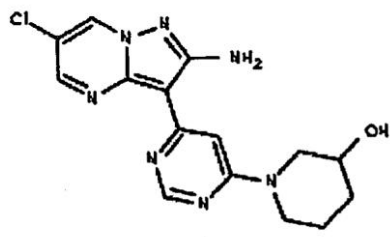
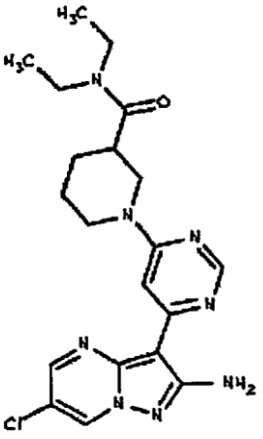
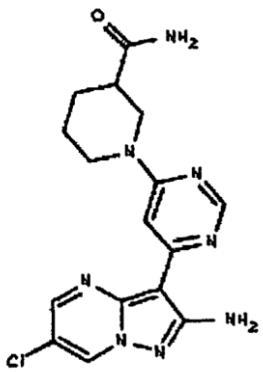
Compuesto N° (V-)	Compuesto
328	 <chem>CSCCc1cc2nc3c(ncn3c2)cc(C4=CC=CC=N4)c1</chem>
329	 <chem>C1CCOC1CNCCCc2cc3c(nc4c3cnc4n2)cc(C5=CC=CC=N5)c2</chem>
330	 <chem>CCOC(=O)C1CCN(C1)CCCNc2cc3c(nc4c3cnc4n2)cc(C5=CC=CC=N5)c2</chem>

Compuesto N° (V-)	Compuesto
331	
332	
333	
334	
335	

Compuesto N° (V-)	Compuesto
336	
337	
338	
339	
340	

Compuesto N° (V-)	Compuesto
341	
342	
343	
344	
345	

Compuesto N° (V-)	Compuesto
346	 <chem>NC(=O)C1CCN(C1)c2ccnc2-c3c[nH]c4ccc[nH]34N</chem>
347	 <chem>Nc1c[nH]c2ccccc12-c3ccnc3N4CCCCC4O</chem>
348	 <chem>CN(C)C(=O)C1CCN(C1)c2ccnc2-c3c[nH]c4ccc[nH]34N</chem>
349	 <chem>Nc1c[nH]c2ccccc12-c3ccnc3N4CCCCC4</chem>

Compuesto N° (V-)	Compuesto
350	
351	
352	
353	

Como se ha analizado anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de proteínas cinasas y, de esta manera, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones incluyendo, aunque sin limitación, una enfermedad autoinmune, inflamatoria, proliferativa, o hiperproliferativa o una enfermedad mediada inmunológicamente. Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en las que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos como se describen en el presente documento, y opcionalmente comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable, adyuvante o excipiente. En ciertas realizaciones, estas composiciones opcionalmente comprenden, adicionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y corresponden a una proporción beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un destinatario, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros procedimientos usados en la técnica, tales como intercambio de iones. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicero-fosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de

metales alcalino, de metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(\text{alquil } C_{1-4})_4$. Esta invención prevé también la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos descritos en el presente documento. Pueden obtenerse productos solubles o dispersable en agua o en aceite mediante dicha cuaternización. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos amonio, amonio cuaternario, y amina, formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil sulfonato inferior y aril sulfonato.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención adicionalmente comprenden un vehículo, adyuvante, o excipiente farmacéuticamente aceptable que, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de disolventes, diluyentes, u otros excipientes, adyuvantes de dispersión o suspensión líquidos, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimosexta Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables, y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en lo que respecta a cualquier medio de soporte convencional que sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseable o que interaccione de otra forma de una manera perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla que está dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humana, sustancias tampón, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato potásico, mezclas parciales de glicérido de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de semilla de

soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles, no tóxicos, tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

Se proporciona un procedimiento para el tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad mediada por la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), una enfermedad mediada por la familia Aurora o una enfermedad mediada por c-Met, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto a un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones de la presente invención una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es aquella cantidad eficaz para una enfermedad mediada por la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), una enfermedad mediada por la familia Aurora o una enfermedad mediada por c-Met. Los compuestos y composiciones, de acuerdo con la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad mediada por la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), una enfermedad mediada por la familia Aurora o una enfermedad mediada por c-Met. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad, y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan, preferiblemente, en forma de dosificación unitaria por facilidad de la administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención lo decidirá el médico practicante dentro del alcance del juicio médico. El nivel de dosis eficaz específica para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración, y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico

empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y aún más preferiblemente un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como mediante polvos, pomadas o gotas), bucal, como un pulverizador oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, aunque sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, y agentes perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones inyectables estériles, acuosas u oleaginosas, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida, usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico, por vía parenteral aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los excipientes y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos, estériles, se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriano, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles, que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

5 Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y
10 de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retrasada de una forma del compuesto administrada por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el compuesto en un excipiente oleoso. Las formas de depósito inyectable se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables, tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del
15 polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectable también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

20 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente, aunque líquidos a la temperatura corporal, y por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

25 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con el al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o prolongadores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b)
30 aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa, y goma arábica, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g)
35 agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h)

absorbedores tales como caolín y arcilla bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes tamponantes.

5 Pueden emplearse también composiciones sólidas de un tipo similar, tales como cargas en cápsulas de gelatina rellenas, blandas y duras, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con revestimientos y carcasas tales como revestimientos entéricos y otros
10 revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener, opcionalmente, agentes opacificantes y pueden ser también, de una composición que libere el ingrediente o ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones de embebido que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Pueden emplearse
15 también composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas, blandas y duras, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma micro-encapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden prepararse con revestimientos y carcasas tales como revestimientos entéricos, revestimientos de control de liberación y otros
20 revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas el compuesto activo puede estar mezclado con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación pueden comprender también, como es la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros adyuvantes para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también
25 agentes tamponantes. Pueden contener, opcionalmente, agentes opacificantes y pueden ser también de una composición tal que libere el ingrediente o ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones de embebido que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto
35 de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos,

soluciones, pulverizadores, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Se contemplan también formulación oftálmica, gotas para los oídos y gotas para los ojos, como que están dentro del alcance de la presente invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Como se ha descrito de forma general anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de proteínas cinasas. En una realización, los compuestos y composiciones de la invención son inhibidores de una o más de una cinasa de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), una cinasa de la familia Aurora o una cinasa de la familia c-Met y, de esta manera, sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección, o trastorno donde la activación de uno o más de una cinasa de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), una cinasa de la familia Aurora o c-Met está implicada en la enfermedad, afección, o trastorno. Cuando la activación de la cinasa de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), una cinasa de la familia Aurora o c-Met está implicada en una enfermedad, afección, o trastorno particular, la enfermedad, afección, o trastorno puede denominarse también "una enfermedad mediada por la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk)", "una enfermedad mediada por la familia Aurora" o "una enfermedad mediada por c-Met" o síntoma de la enfermedad. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden usarse en un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección, o trastorno donde la activación de una o más de una cinasa de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), una cinasa de la familia Aurora o c-Met está implicada en la patología.

La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como un inhibidor de una cinasa de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), una cinasa de la familia Aurora o c-Met puede ensayarse *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación o actividad de ATPasa de una cinasa de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), una cinasa de la familia Aurora o c-Met activados. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a una cinasa de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk,

Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), una cinasa de la familia Aurora o c-Met. La unión del inhibidor puede medirse por radiomarcaje del inhibidor antes de la unión, aislamiento del complejo inhibidor/cinasa y determinación de la cantidad de unión radiomarcada. Como alternativa, la unión del inhibidor puede determinarse ejecutando un experimento de competición en el que se incuban nuevos inhibidores con una cinasa de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk), una cinasa de la familia Aurora o c-Met unida a radioligandos conocidos.

El término "inhibición medible", como se usa en el presente documento significa un cambio medible en la actividad de cinasa entre una muestra que comprende un compuesto de la invención y una cinasa de interés y una muestra equivalente que comprende la cinasa en ausencia de dicho compuesto.

La expresión "afección mediada por cinasas de la familia de tirosinas Tec", como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que las cinasas de la familia Tec desempeñan un papel. Dichas afecciones incluyen, sin limitación, enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas, e hiperproliferativas y enfermedades mediadas inmunológicamente, incluyendo rechazo de órganos o tejidos transplantados y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Por ejemplo, las afecciones mediadas por cinasas de la familia de tirosinas Tec incluyen enfermedades del tracto respiratorio incluyendo, sin limitación, enfermedades obstructivas reversibles de las vías respiratorias incluyendo asma, tales como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca y por polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo, asma tardío por hiper-sensibilidad de las vías respiratorias) y bronquitis. Además, las enfermedades mediadas por cinasas de la familia de tirosinas Tec incluyen, sin limitación, aquellas afecciones caracterizadas por inflamación de la membrana mucosa nasal, incluyendo rinitis aguda, alérgica, rinitis atrófica y rinitis crónica incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa incluyendo rinitis croposa, fibrinosa y pseudorinitis membranosa y rinitis escrofulosa, rinitis estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) y rinitis vasomotora, sarcoidosis, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas, pulmón fibroide y neumonía intersticial idiopática.

Las afecciones mediadas por cinasas de la familia de tirosinas Tec también incluyen enfermedades de los huesos y las articulaciones incluyendo, sin limitación, (formación de panículos en) artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriática y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, y esclerosis sistémica.

Las afecciones mediadas por cinasas de la familia Tec también incluyen enfermedades

y trastornos de la piel, incluyendo, sin limitación, psoriasis, esclerosis sistémica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pémfigo, pémfigo bulloso, epidermolisis bullosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilias cutáneas, uveítis, alopecia, areata y conjuntivitis vernal.

5 Las afecciones mediadas por cinasas de la familia de tirosinas Tec también incluyen enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal, incluyendo, sin limitación, enfermedad celiaca, proctitis, gastro-enteritis eosinófila, mastocitosis, pancreatitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, alergias relacionadas con la comida que tienen efectos remotos desde el intestino, por ejemplo migraña, rinitis y eccema.

10 Las afecciones mediadas por cinasas de la familia de tirosinas Tec también incluyen aquellas enfermedades y trastornos de otros tejidos y enfermedad sistémica, incluyendo, sin limitación, esclerosis múltiple, aterosclerosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome nefrítico, fascitis eosinófila, síndrome hiper IgE, lepra lepromatosa, 15 síndrome de Sezary y púrpura trombocitopénica idiopática, reestenosis después de angioplastia, tumores (por ejemplo, leucemia, linfomas), arterosclerosis, y lupus sistémico eritematoso.

Las afecciones mediadas por cinasas de la familia de tirosinas Tec también incluyen rechazo de aloinjerto incluyendo, sin limitación, rechazo de aloinjerto agudo y crónico posterior, 20 por ejemplo, a transplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; y enfermedad crónica de injerto frente a huésped.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona el uso de una de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una afección mediada por Aurora.

25 Preferiblemente, este procedimiento se usa para tratar o prevenir una afección seleccionada entre cánceres tales como cánceres de mama, colon, próstata, piel, páncreas, cerebro, tracto genitourinario, sistema linfático, estómago, laringe y pulmón, incluyendo adenocarcinoma de pulmón y cáncer de pulmón microcítico; apoplejía, diabetes, mieloma, hepatomegalia, cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, y enfermedad viral, 30 o cualquier enfermedad o trastorno específico descrito anteriormente.

De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un procedimiento de inhibición de la actividad de cinasa c-Met en una muestra biológica *in vitro* que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

35 La expresión "enfermedad mediada por c-Met" o "afección mediada por c-Met", como se

usa en el presente documento, significa cualquier patología u otra afección perjudicial en la que se sabe que c-Met desempeña un papel. Las expresiones "enfermedad mediada por c-Met" o "afección mediada por c-Met" también significan aquellas enfermedades o afecciones que se alivian por tratamiento con un inhibidor de c-Met. Dichas afecciones incluyen, sin limitación, 5 cáncer renal, gástrico, colon, cerebro, mama, próstata, y pulmón, glioblastoma, aterosclerosis, fibrosis de pulmón, afecciones asociadas con transplante de órganos, trastornos alérgicos, y trastornos autoinmunes.

El término "c-Met" es sinónimo de "cMet", "MET", "Met" u otras denominaciones conocidas por un especialista en la técnica.

10 De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar o reducir la gravedad del cáncer renal, gástrico, de colon, cerebro, mama, próstata, y pulmón, glioblastoma, aterosclerosis, fibrosis de pulmón, afecciones asociadas con transplante de órganos, trastornos alérgicos, o trastornos autoinmunes en un 15 paciente que lo necesite.

En una realización alternativa, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar o reducir la gravedad de cáncer gástrico o de cerebro en un paciente que lo necesite.

20 De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar o reducir la gravedad de cáncer renal en un paciente que lo necesite.

De acuerdo con otra realización más, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo, en la preparación de un 25 medicamento para tratar o reducir la gravedad de cáncer gástrico en un paciente que lo necesite.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo, en la preparación de un medicamento para inhibir la metástasis tumoral en un paciente que lo necesite.

30 El término "muestra biológica", como se usa en el presente documento, significa una muestra fuera de un organismo vivo, e incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material para biopsia obtenido de un mamífero o extractos de los mismos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

35 La inhibición de la actividad de proteína cinasa, por ejemplo, inhibición de c-Met, en una

muestra biológica es útil para una diversidad de fines que conoce un especialista en la técnica. Los ejemplos de dichos fines incluyen, aunque sin limitación, transfusión sanguínea, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas, y ensayos biológicos.

Otra realización de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo, en la preparación de un medicamento para inhibir la actividad de la proteína cinasa en un paciente. Dichas proteínas cinasas incluyen, aunque sin limitación, las proteínas cinasas enumeradas anteriormente.

También se apreciará que los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden emplearse en terapias combinadas, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o después de, uno o más compuestos terapéuticos o procedimientos médicos diferentes deseados. La combinación particular de terapias (compuestos terapéuticos o procedimientos) que se van a emplear en un régimen combinado tendrán en cuenta la compatibilidad de los compuestos terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico que se desea conseguir. También se apreciará que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden conseguir efectos diferentes (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir una enfermedad o afección particular, se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección, que se está tratando".

Por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos u otros agentes anti-proliferativos pueden combinarse con los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, aunque sin limitación, por ejemplo, otras terapias o agentes anti-cancerosos que pueden usarse junto con los agentes anti-cancerosos de la presente invención incluyen cirugía, radioterapia (en unos cuantos ejemplos, radiación gamma, radioterapia con chorro de neutrones, radioterapia con chorro de electrones, terapia con protones, braquiterapia, y isótopos radiactivos sistémicos, por nombrar algunos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas, y factor de necrosis tumoral (TNF) por nombrar algunos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados, incluyendo, aunque sin limitación, fármacos de alquilación (mecloretamina, clorambucilo, Ciclofosfamida, Melfalan, Ifosfamida), antimetabolitos (Methotrexato), antagonistas de porina y antagonistas de pirimidina (6-Mercaptoporina, 5-Fluorouracilo, Citarabina, Gemcitabina), venenos del huso (Vinblastina,

Vincristina, Vinorelbina, Paclitaxel), podofilotoxinas (Etopósido, Irinotecan, Topotecan), antibióticos (Doxorrubicina, Bleomicina, Mitomicina), nitrosoureas (Carmustina, Lomustina), iones inorgánicos (Cisplatino, Carboplatino), enzimas (Asparaginasa), y hormonas (Tamoxifeno, Leuprolida, Flutamida, y Megestrol), Gleevec™, adriamicina, dexametasona, y ciclofosfamida. Para un análisis más exhaustivo de las terapias actualizadas para el cáncer, véase <http://www.nci.nih.gov/>, mostrándose una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/farmacolistframe.htm>, y The Merck Manual, Decimoséptima Ed. 1999.

Otros ejemplos de agentes con los que pueden combinarse los inhibidores de la presente invención incluyen, sin limitación: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer, tales como Aricept® y Exelon®; tratamientos para la enfermedad de Parkinson, tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexephendilo, y amantadina; agentes para tratar esclerosis múltiple (EM), tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), Copaxone®, y mitoxantrona; tratamientos para el asma, tales como albuterol y Singular®; agentes para tratar esquizofrenia, tales como zyprexa, risperdal, seroquel, y haloperidol; agentes anti-inflamatorios tales como corticoesteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores, tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina, y sulfasalazina; factores neurotróficos, tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anti-convulsivos, bloqueadores del canal de iones, riluzol, y agentes anti-parkinsonianos; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares, tales como bloqueadores beta, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores del canal de calcio, y estatinas; agentes para tratar la enfermedad hepática, tales como corticoesteroides, colestiremina, interferones, y agentes anti-virales; agentes para tratar trastornos de la sangre, tales como corticoesteroides, agentes anti-leucémicos, y factores de crecimiento; y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia, tales como gamma globulina.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no serán mayores que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas actualmente, variará de aproximadamente el 50% al 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención, o composiciones farmacéuticamente

aceptables de los mismos, pueden incorporarse también en composiciones para el revestimiento de dispositivos médicos implantables, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis y catéteres. Por consiguiente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para el revestimiento de un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención, como se ha descrito generalmente en lo anterior, y en las clases y subclases del presente documento, y un vehículo adecuado para revestir dicho dispositivo implantable. En otro aspecto más, la presente invención incluye un dispositivo implantable revestido con una composición que comprende un compuesto de la presente invención, como se ha descrito generalmente en lo anterior, y en las clases y subclases del presente documento, y un vehículo adecuado para el revestimiento de dicho dispositivo implantable.

Las endoprótesis vasculares, por ejemplo, se han usado para superar la reestenosis (re-estrechamiento de la pared del vaso después de una herida). Sin embargo, los pacientes que usan endoprótesis u otros dispositivos implantables están en riesgo de formación de coágulos o de activación plaquetaria. Estos efectos no deseados pueden evitarse o mitigarse mediante el pre-revestimiento del dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de cinasa. Los revestimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables revestidos se describen en las Patente de Estados Unidos 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los revestimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles, tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilen vinilo y mezclas de los mismos. Los revestimientos pueden revestirse también, opcionalmente, con un revestimiento superior adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos, para conferir características de liberación controlada a la composición.

EJEMPLOS

Como se usa en el presente documento, el término "Rt (min)" se refiere al tiempo de retención de HPLC, en minutos, asociado con el compuesto. A menos que se indique otra cosa, el procedimiento de HPLC utilizado para obtener el tiempo de retención presentado es como sigue:

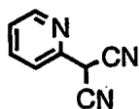
Columna: Ace 5 C8, 15 cm x 4,6 mm di

Gradiente: 0-100% acetonitrilo+metanol (50:50) (Tris fosfato 20 mM a pH 7,0)

Caudal: 1,5 ml/min

Detección: 225 nm

Ejemplo 1

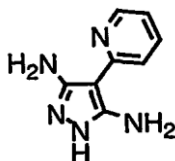


2-Piridin-2-il-malononitrilo

A diisopropilamina (15,3 ml, 109 mmol) en tolueno (500 ml), a 0-5°C, en atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota durante ~ 1/2 hora BuLi / THE 1,6 M (68,5 ml, 109 mmol).

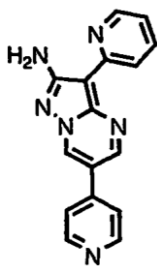
- 5 La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos más antes de la adición gota a gota de 2-piridilacetronitrilo (5,55 ml, 49,6 mmol) durante 1 hora. Después se añadió 2-clorobenciltiocianato (20,0 g, 109 mmol), descrito en la bibliografía por Schlesinger J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 585, en solución en tolueno (100 ml) durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más. Se añadió agua y las fases se separaron. La
- 10 fase orgánica se extrajo dos veces con 200 ml de NaOH 2 N. Las fases acuosas combinadas se enfriaron a 0°C y se acidificaron a ~ pH 1. El precipitado obtenido se filtró y se secó dando el *compuesto del título* en forma de un sólido castaño pálido (4,50 g, rendimiento del 63%). δ H (DMSO- d_6) 6,79 (1 H, t), 7,09 (1 H, d), 7,73 (1 H, t), 7,79 (1 H, dd), 12,95 (1 H, s a).

Ejemplo 2



- 15
- ### 4-Piridin-2-il-1H-pirazol-3,5-diamina
- Una mezcla de 2-piridin-2-il-malononitrilo (0,65 g, 4,59 mmol) e hidrazina hidrato (225 μ l, 4,59 mmol) en EtOH (5 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido resultante se lavó con Et₂O
- 20 proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido castaño claro (0,42 g, 52%). El filtrado se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con NH₄OH:MeOH:CH₂Cl₂ (0,5:5:95) dando 63,3 mg más (8%) del producto deseado. EM (EN⁺) 176, (ES⁻) 174, δ H (DMSO- d_6) 5,45 (4 H, s a), 6,98 (1 H, t), 7,57 (1 H, d), 7,69 (1 H, t), 8,46 (1 H, d), 10,55 (1 H, s a).

- 25 Ejemplo 3



3-Piridin-2-il-6-piridin-4-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilamina I-1

Una mezcla de 4-piridin-2-il-1*H*-pirazol-3,5-diamina (290 mg, 1,66 mmol) y 2-piridin-4-il-malonaldehído (247 mg, 1,66 mmol) se puso en etanol (5 ml) con una cantidad catalítica de ácido acético (6 gotas). La mezcla de reacción se sometió a irradiaciones de microondas a 140°C durante 15 minutos. La mezcla bruta se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se filtró y se lavó con más etanol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo dorado (295 mg, 62%). EM (EN⁺) 289, (ES⁻) 287, δH (DMSO-d₆) 7,16 (1 H, dd), 7,21 (2 H, m), 7,84 (1 H, m), 7,89 (2 H, m), 8,57 (2 H, m a), 8,65 (2 H, d), 8,98 (1 H, d), 9,44(1 H, d).

Se han preparado otros muchos compuestos por procedimientos sustancialmente similares a los descritos en el Ejemplo 3 del presente documento. Los datos de caracterización para algunos de estos compuestos se resumen en la Tabla 4, a continuación, e incluyen datos de HPLC, CL/EM (observado) y ¹H RMN.

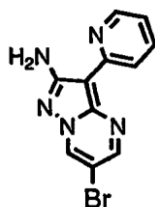
Los datos de ¹H RMN se resumen en la Tabla 6, a continuación, en la que los datos de ¹H RMN se obtuvieron a 400 MHz en DMSO deuterado, a menos que se indique otra cosa, y se descubrió que eran consistentes con la estructura. Los números de compuesto corresponden a los números de compuesto enumerados en la Tabla 1.

Tabla 6. Datos de Caracterización para los Compuestos Seleccionados

Comp. Nº (I-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
2	318	9,68	3,81 (3 H, s), 7,07 (4 H, m), 7,12 (1 H, m), 7,75 (2 H, d), 7,84 (1 H, t), 8,54 (1 H, m), 8,58 (1 H, m) 8,82 (1 H, d) 9,15 (1 H, d)
3	366	/	(500 MHz) 7,14 (m, 3 H), 7,46 (t, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,85 (m, 2 H), 8,06 (m, 1 H), 8,56 (m, 2 H), 8,86 (d, 1 H), 9,27 (d, 1 H)
4	318	/	(500 MHz) 3,86 (s, 3 H), 6,97 (m, 1 H), 7,09 (s, 2 H), 7,13 (m, 1 H), 7,39 (m, 3 H), 7,84 (m, 1 H), 8,55 (m, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 8,86 (d, 1 H), 9,23 (d, 1 H)
5	302	10,12	2,40 (3 H, s), 7,15 (3 H, m), 7,35 (2 H, d), 7,75 (2 H, d), 7,90 (1 H, t), 8,60 (2 H, m), 8,90 (1 H, s), 9,20 (1 H, d)
6	411	8,74	3,45 (3 H, s), 7,20 (1 H, m), 7,25 (2 H, s), 7,90 (1 H, t), 8,15 (1 H, d), 8,35 (1 H, d), 8,50 (1 H, s), 8,55 (2 H, m), 8,70 (1 H, s), 9,20 (1 H, d)

Comp. N° (I-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
7	289	8,76	7,20 (3 H, m), 7,45 (1 H, m), 7,90 (1 H, t), 8,00 (1 H, t), 8,15 (1 H, d), 8,60 (2 H, m), 8,70 (1 H, m), 9,20 (1 H, s), 9,45 (1 H, s)
8	290	8,29	7,20 (1 H, m), 7,35 (2 H, s), 7,90 (1 H, t), 8,20 (1 H, d), 8,60 (2 H, m), 8,90 (1 H, d), 9,25 (2 H, dd), 9,65 (1 H, s)
9	290	8,44	7,20 (1 H, m), 7,30 (2 H, s), 7,95 (1 H, t), 8,70 (3 H, m), 8,80 (1 H, s), 9,30 (1 H, s), 9,45 (1 H, s), 9,60 (1 H, s)
10	333	6,64	7,15 (1 H, m), 7,25 (2 H, s), 7,95 (1 H, t), 8,05 (1 H, d), 8,15 (1 H, t), 8,40 (1 H, d), 8,60 (2 H, m), 9,30 (1 H, s), 9,80 (1 H, s)
11	333	6,65	7,15 (1 H, m), 7,25 (2 H, d), 7,90 (1 H, t), 8,25 (1 H, d), 8,35 (1 H, d), 8,60 (2 H, m), 9,15 (1 H, s), 9,25 (1 H, s), 9,55 (1 H, s)
12	360	8,34	3,10 (6 H, s), 7,15 (1 H, m), 7,20 (1 H, d), 7,55 (1 H, d), 7,90 (1 H, t), 8,05 (1 H, t), 8,20 (1 H, d), 8,60 (2 H, m), 9,20 (1 H, s), 9,45 (1 H, s)
13	402	8,26	3,60 (4 H, m), 3,75 (4 H, m), 7,15 (1 H, m), 7,20 (1 H, d), 7,60 (1 H, d), 7,90 (1 H, t), 8,00 (1 H, t), 8,20 (1 H, d), 8,60 (2 H, m), 9,20 (1 H, s), 9,45 (1 H, s)
14	360	808	3,05 (6 H, s), 7,15 (1 H, m), 7,25 (2 H, s), 7,55 (1 H, d), 7,90 (1 H, t), 8,00 (1 H, d), 8,20 (1 H, d), 8,60 (2 H, m), 8,75 (1 H, s), 9,25 (1 H, s), 9,50 (1 H, s)
15	402	8,06	3,65 (8 H, m), 7,15 (1 H, m), 7,25 (2 H, s), 7,90 (1 H, t), 8,00 (1 H, d), 8,20 (1 H, d), 8,60 (2 H, m), 8,75 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 9,50 (1 H, s)
16	403	7,78	2,20 (6 H, s), 2,45 (2 H, m), 3,50 (2 H, m), 7,15 (1 H, m), 7,25 (2 H, s), 7,50 (1 H, t), 8,00 (1 H, d), 8,10 (1 H, t), 8,30 (1 H, d), 8,60 (2 H, m), 9,15 (1 H, s), 9,45 (1 H, s), 9,90 (1 H, s)
17	401	7,27	2,80 (4 H, m), 3,40 (2 H, m), 3,60 (2 H, m), 7,15 (1 H, m), 7,20 (2 H, s), 7,50 (1 H, d), 7,85 (1 H, t), 8,05 (1 H, t), 8,20 (1 H, d), 8,60 (2 H, m), 9,20 (1 H, s), 9,45 (1 H, s)

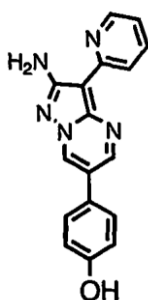
Comp. N° (I-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
18	401	7,22	3,30 (8 H, m), 7,15 (1 H, m), 7,20 (2 H, s a), 7,90 (1 H, t), 8,10 (1 H, dd), 8,25 (1 H, d), 8,65 (2 H, m), 8,80 (1 H, s), 9,30 (1 H, s), 9,55 (1 H, s)
19	417	7,62	2,00 (3 H, s), 2,20 (3 H, s), 2,40 (2 H, m), 3,00 (3 H, s), 3,60 (2 H, m), 7,15 (1 H, m), 7,25 (2 H, s), 7,90 (2 H, m), 8,15 (1 H, m), 8,55 (2 H, m), 8,70 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 9,50 (1 H, s)
20	322	/	(500 MHz) 7,11 (s, 2 H), 7,14 (m, 1 H), 7,56 (d, 2 H), 7,83 (m, 1 H), 7,86 (d, 2 H), 8,55 (m, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,85 (d, 1 H), 9,24 (d, 1 H)
21	340	/	(500 MHz) 7,18 (m, 1 H), 7,28 (s, 2 H), 7,85 (m, 1 H), 7,89 (m, 2 H), 8,15 (m, 2 H), 8,59 (m, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 9,40 (d, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H)
22	417	/	(500 MHz) 3,25 (m, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 3,62 (m, 2 H), 3,8 (a, 2 H), 4,05 (a, 2 H), 4,43 (m, 2 H), 7,16 (m, 3 H), 7,80 (d, 2 H), 7,85 (t, 1 H), 8,56 (m, 2 H), 8,83 (d, 1 H), 9,16 (d, 1 H)
23	331	9,14	3,79 (3 H, s), 3,97 (2 H, s), 5,72 (2 H, s), 7,02-7,04 (2 H, m), 7,13 (1 H, m), 7,21-7,25 (2 H, m), 7,30-7,32 (2 H, m), 7,66 (2 H, d), 8,55 (1 H, s), 8,95 (1 H, s)
24	302	8,17	3,96 (2 H, s), 5,89 (2 H, s), 7,15 (1 H, m), 7,22-7,25 (2 H, m), 7,31-7,32 (3 H, m), 7,90 (1 H, t), 8,00 (1 H, m), 8,65 (1 H, d), 8,97 (1 H, s), 9,25 (1 H, s)
25	302	7,87	3,95 (2 H, s), 5,94 (2 H, s), 7,13 (1 H, m), 7,21-7,25 (2 H, m), 7,30-7,32 (2 H, m), 7,81 (2 H, d), 8,60 (2 H, d), 8,73 (1 H, s), 9,23 (1 H, s)

Ejemplo 4**6-Bromo-3-piridin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilamina II-2**

Se suspendieron 4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3,5-diamina (2,54 g, 14,51 mmol) y 2-bromo-

malonaldehído (2,41 g, 15,97 mmol) en etanol seco (35 ml). Se añadió una pequeña cantidad de ácido acético glacial (30 gotas) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de permitir que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc que contenía solución al 2% de $\text{NH}_{3(\text{ac.})}$ dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,82 g, rendimiento del 19%). EM (EN^+) 290/292, δH (DMSO-d_6) 7,2 (3 H, m), 7,9 (1 H, t), 8,5 (1 H, d), 8,6 (2 H, m), 9,3 (1 H, s).

Ejemplo 5



4-(2-Amino-3-piridin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-fenol II-6

Se suspendieron 6-bromo-3-piridin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilamina (50 mg, 0,17 mmol) y ácido 4-hidroxifenilbórico (48 mg, 0,35 mmol) en DMF seca (1,4 ml). Se añadió Na_2CO_3 acuoso 2 M (0,346 ml, 0,69 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó. Se añadió complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) en diclorometano (proporción 1:1, 8 mg, 0,010 mmol) y la mezcla se calentó en un microondas a 120°C durante 20 minutos. Después de permitir que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El sólido resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (35 mg, rendimiento del 67%). EM (EN^+) 304, δH (DMSO-d_6) 6,8 (1 H, d), 7,1 (3 H, m), 7,2 (1 H, d), 7,3 (1 H, t), 7,9 (1 H, t), 8,6 (2 H, m), 8,8 (1 H, s), 9,2 (1 H, s), 9,7 (1 H, s).

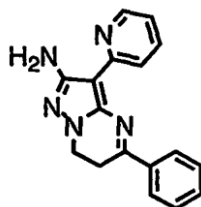
Se han preparado otros muchos compuestos por procedimientos sustancialmente similares a los descritos en el Ejemplo 5 del presente documento. Los datos de caracterización para algunos de estos compuestos se resumen en la Tabla 5 a continuación e incluyen datos de HPLC, CL/EM (observado) y ^1H RMN.

Los datos de ^1H RMN se resumen en la Tabla 7 a continuación, en la que los datos de ^1H RMN se obtuvieron a 400 MHz en DMSO deuterado, a menos que se indique otra cosa, y se descubrió que eran consistentes con la estructura. Los números de compuesto corresponden a los números de compuesto enumerados en la Tabla 2.

Tabla 7. Datos de Caracterización para los Compuestos Seleccionados

Comp. Nº (II-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
1	288	9,72	7,15 (3 H, m), 7,90 (2 H, m), 7,40 (1 H, t), 7,50 (2 H, m), 7,85 (3 H, m), 8,55 (2 H, m), 8,90 (1 H, s), 9,25 (1 H, s)
3	322	10,14	7,15 (3 H, m), 7,50 (1 H, m), 7,65 (1 H, m), 7,90 (1 H, t), 8,60 (3 H, m), 9,05 (1 H, s)
4	359	8,63	3,05 (6 H, m), 7,15 (3 H, m), 7,55 (1 H, d), 7,90 (3 H, m), 8,60 (2 H, m), 8,90 (1 H, s), 9,30 (1 H, s)
5	401	8,06	2,40 (4 H, m), 3,20 (4 H, m), 7,15 (2 H, t), 7,70 (1 H, d), 7,90 (3 H, m), 8,60 (2 H, m), 8,85 (2 H, m), 8,90 (1 H, s), 9,30 (1 H, s)
7	303	8,75	5,25 (2 H, s), 6,60 (1 H, d), 6,90 (2 H, m), 7,10 (4 H, m), 7,85 (1 H, t), 8,55 (2 H, m), 8,75 (1 H, s), 9,05 (1 H, s)
8	402	8,60	2,20 (6 H, s), 2,45 (2 H, m), 3,40 (2 H, m), 7,15 (3 H, m), 7,85 (1 H, t), 7,95 (4 H, m), 8,60 (3 H, m), 8,95 (1 H, s), 9,30 (1 H, s)
9	416	8,71	2,00 (3 H, s), 2,25 (3 H, s), 2,40 (2 H, m), 3,00 (4 H, m), 3,55 (1 H, m), 7,15 (3 H, m), 7,50 (2 H, d), 7,90 (3 H, m), 8,60 (3 H, m), 8,90 (1 H, s), 9,30 (1 H, s)

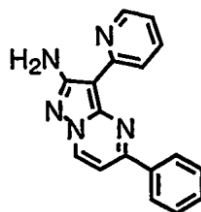
Ejemplo 6



5-Fenil-3-piridin-2-il-6,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilamina

- 5 Se suspendieron 6-bromo-3-piridin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilamina (0,52 g, 3,01 mmol) y clorhidrato de 3-dimetilamino-1-fenil-propan-1-ona (0,64 g, 3,01 mmol) en DMF seca (10 ml). La mezcla se calentó a 160°C durante 3 horas con agitación. Después se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua fría. El precipitado resultante se filtró y se secó dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,79 g, rendimiento del 93%). EM (EN⁺) 290, δH (DMSO-d₆) 3,3 (2 H, m), 4,1 (2 H, m), 6,1 (2 H, s), 7,2 (1 H, m), 7,7 (4 H, m), 7,9 (1 H, t), 8,2 (1 H, m), 8,4 (1 H, d), 8,6 (1 H, d).
- 10

Ejemplo 7



5-Fenil-3-piridin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilamina III-1

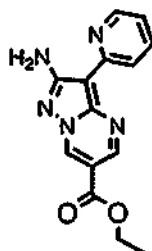
Se suspendieron 5-fenil-3-piridin-2-il-6,7-dihidro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilamina (0,297 g, 1,03 mmol) y 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (0,256 g, 1,13 mmol) en 1,4-dioxano seco (10 ml). La mezcla se calentó a 110°C durante 90 minutos. Después de permitir que la reacción se enfriara a temperatura ambiente la mezcla se concentró a presión reducida. El sólido resultante se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa 2 M de Na₂CO₃. La fase orgánica se lavó con porciones adicionales de solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (2 x 20 ml), H₂O (1 x 20), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc / éter de petróleo (1 / 1) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,15 g, rendimiento del 51%). EM (EN⁺) 288, δH (DMSO-d₆) 7,1 (3 H, m), 7,6 (4 H, m), 8,0 (1 H, s), 8,4 (2 H, d), 8,6 (1 H, m), 8,8 (1 H, d), 9,0 (1 H, d).

Se han preparado otros muchos compuestos por procedimientos sustancialmente similares a los descritos en el Ejemplo 7 del presente documento. Los datos de caracterización para algunos de estos compuestos se resumen en la Tabla 6, a continuación, e incluyen datos de HPLC, CL/EM (observado) y ¹H RMN.

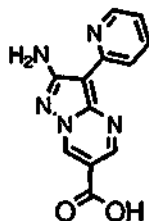
Los datos de ¹H RMN se resumen en la Tabla 8, a continuación, en la que los datos de ¹H RMN se obtuvieron a 400 MHz en DMSO deuterado, a menos que se indique otra cosa, y se descubrió que eran consistentes con la estructura. Los números de compuesto corresponden a los números de compuesto enumerados en la Tabla 3.

Tabla 8. Datos de Caracterización para los Compuestos Seleccionados

Comp. Nº (III-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
2	318	9,82	3,90 (3 H, s), 7,05 (2 H, m), 7,20 (3 H, m), 7,50 (1 H, d), 7,95 (1 H, t), 8,30 (2 H, d), 8,60 (1 H, m), 8,80 (1 H, d), 8,90 (1 H, d)

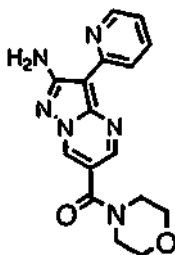
Ejemplo 8**Éster etílico del ácido 2-amino-3-piridin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico****IV-1**

- 5 Una mezcla de 4-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3,5-diamina (0,10 g, 0,57 mmol), (etoxicarbonil)malondialdehído (0,084 g, 0,57 mmol) y 2 gotas de ácido acético en 1-propanol (3 ml) se calentó en el microondas durante 15 min a 180°C con agitación. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, lavando con etanol y se secó al vacío a 60°C durante 3 días, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido castaño (0,098 g, rendimiento del
- 10 61%). EM (EN⁺) 284, δ H (500 MHz, DMSO- d_6) 1,35 (3 H, t), 4,36 (2 H, c), 7,19 (1 H, m), 7,36 (2 H, s), 7,87 (1 H, dt), 8,58 (2 H, m), 8,82 (1 H, d), 9,18 (1 H, d).

Ejemplo 9**Ácido 2-amino-3-piridin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico IV-3**

- 15 Una solución de éster etílico del ácido 2-amino-3-piridin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico (1,58 g, 5,58 mmol) e hidróxido potásico (0,95 g, 16,7 mmol) en etanol (30 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con éter, se suspendió en éter, se trató con HCl 2 M / Et₂O (15 ml, 30 mmol), se agitó 0,5 h, y se filtró, lavando con éter, proporcionando una sal HCl del compuesto
- 20 del título en forma de un sólido castaño (0,88 g, rendimiento del 54%). EM (EN⁺) 256, δ H (500 MHz, DMSO- d_6) 7,25 (1 H, m), 7,94 (1 H, t), 8,56 (1 H, d), 8,60 (1 H, d), 8,83 (1 H, d), 9,16 (1 H, d).

Ejemplo 10



(2-Amino-3-piridin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)morfolin-4-il-metanona (IV-12)

Una mezcla de ácido 2-amino-3-piridin-2-il-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico (0,06 g, 0,20 mmol), morfolina (0,02 ml, 0,25 mmol) y HBTU (0,09 g, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. El precipitado se retiró por filtración y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con NH₄OH : metanol : diclorometano (0,5 : 5 : 95) proporcionando el compuesto del título (0,02 g, rendimiento del 35%). EM (EN⁺) 325, δH (500 MHz, DMSO-d₆) 3,63 (8 H, m), 7,17 (3 H, m), 7,85 (1 H, m), 8,52 (1 H, s), 8,56 (2 H, m), 8,99 (1 H, s).

Se han preparado otros muchos compuestos por procedimientos sustancialmente similares a los descritos en el presente documento. Los datos de caracterización para algunos de estos compuestos se resumen en la Tabla 7 a continuación e incluyen datos de HPLC, CL/EM (observado) y ¹H RMN.

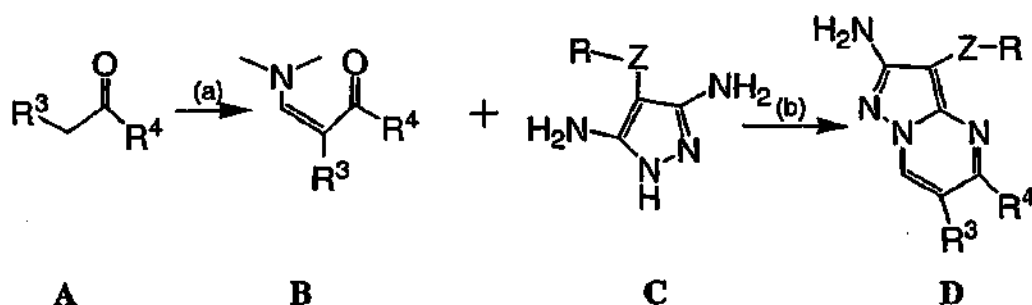
Los datos de ¹H RMN se resumen en la Tabla 9 a continuación, en la que los datos de ¹H RMN se obtuvieron a 500 MHz en DMSO deuterado, a menos que se indique otra cosa, y se descubrió que eran consistentes con la estructura. Los números de compuesto corresponden a los números de compuesto enumerados en la Tabla 5.

Tabla 9. Datos de Caracterización para los Compuestos Seleccionados

Comp. Nº (IV-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
2	366	/	(500 MHz) 1,70 (6 H, m), 2,50 (6 H, m), 3,34 (2 H, m), 7,16 (1 H, m), 7,23 (2 H, s), 7,86 (1 H, dt), 8,56 (2 H, m), 8,61 (1 H, t), 8,84 (1 H, d), 9,19 (1 H, d)
4	382	/	(500 MHz) 1,71 (2 H, m), 2,35 (6 H, m), 3,33 (2 H, m), 3,58 (4 H, m), 7,16 (1 H, m), 7,23 (2 H, s), 7,86 (1 H, dt), 8,56 (3 H, m), 8,85 (1 H, d), 9,20 (1 H, d)
5	366	/	(500 MHz) 1,49 (2 H, m), 1,67 (2 H, m), 1,92 (1 H, m), 1,98 (1 H, m), 2,15 (2 H, m), 2,29 (3 H, m), 3,00 (1 H, m), 3,34 (2 H, m), 7,16 (1 H, m), 7,23 (2 H, s), 7,86 (1 H, dt), 8,57 (3 H, m), 8,84 (1 H, d), 9,19 (1 H, d)

6	368	/	(500 MHz) 1,2 (6 H, m), 2,50 (4 H, m), 3,12 (5 H, m), 3,75 (2 H, m), 7,18 (3 H, m), 7,85 (1 H, m), 8,56 (3 H, m), 9,05 (1 H, m)
7	326	/	(500 MHz) 2,26 (3 H, s a), 2,70 (2 H, m), 3,05 (3 H, s a), 3,49 (2 H, m), 7,16 (3 H, m), 7,84 (1 H, dt), 8,54 (4 H, m), 9,10 (1 H, m)
8	352	/	(500 MHz) 1,07 (2 H, m), 1,65 (3 H, m), 2,46 (2 H, m), 2,97 (2 H, m), 3,17 (2 H, m), 7,16, (1 H, m), 7,23 (2 H, s), 7,86 (1 H, dt), 8,56 (3 H, m), 8,86 (1 H, d), 9,23 (1 H, d)
9	340	/	(500 MHz) 1,72 (2 H, m), 2,24 (6 H, s), 2,41 (2 H, t), 3,33 (2 H, m), 7,17 (1 H, m), 7,23 (2 H, s), 7,86 (1 H, dt), 8,56 (2 H, m), 8,60 (1 H, t), 8,84 (1 H, d), 9,20 (1 H, d)
10	395	/	(500 MHz) 1,70 (2 H, m), 2,17 (3 H, s), 2,36 (10 H, m), 3,33 (2 H, m), 7,16 (1 H, m), 7,23 (2 H, s), 7,56 (1 H, dt), 8,56 (3 H, m), 8,84 (1 H, d), 9,20 (1 H, d)
11	338	/ m),	(500 MHz) 2,21 (3 H, s), 2,36 (4 H, s), 3,59 (4 H, m), 7,16 (3 H, m), 7,84 (1 H, dt), 8,50 (1 H, d), 8,55 (2 H, m), 8,96 (1 H, d)
13	295	/ m),	(500 MHz,) 0,60 (2 H, m), 0,74 (2 H, s), 2,86 (1 H, m), 7,16 (1 H, m), 7,23 (2 H, s), 7,85 (1 H, dt), 8,55 (3 H, m), 8,82 (1 H, d), 9,18 (1 H, d)

Ejemplo 11: Síntesis de los Compuestos de acuerdo con el Esquema VII



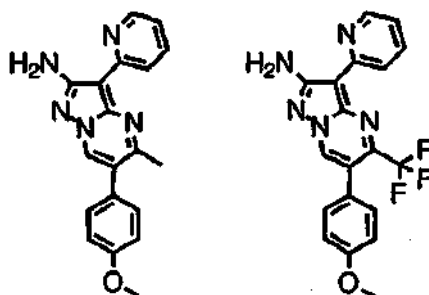
Reactivos y condiciones: (a) DMF-DMA, 85°C, 16 horas; (b) EtOH, AcOH, irradiación

5 con microondas, 120°C, 30 minutos.

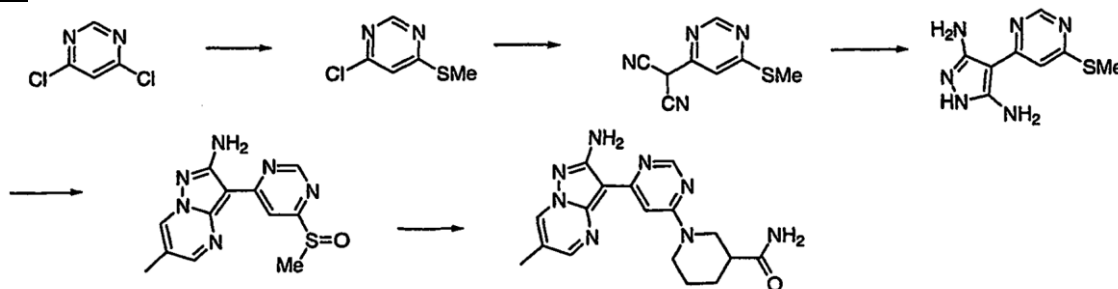
El Esquema VII anterior muestra otra ruta sintética general que se ha usado para

preparar los compuestos **D** de la presente invención cuando Z, R, R³ y R⁴ son como se describe en el presente documento. El intermediario **B** se prepara de acuerdo con la etapa (a) del Esquema VII, a partir del Compuesto **A**. Las pirazolo[1,5-a]pirimidinas (**D**) se preparan por ciclación asistida por microondas de los diamino-pirazoles **C** con enaminonas **B**.

5 Los compuestos ejemplares preparados de acuerdo con los procedimientos generales descritos en los Esquemas VI y VII se muestran a continuación:



Ejemplo 12: Síntesis de 6-metil-3-(6-(metilsulfinil)pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-amina



Síntesis de 4-cloro-6-(metiltio)pirimidina

Se disolvió 4,6-dicloropirimidina (15,4 g, 0,10 mol) en THF (120 ml) a temperatura ambiente y se añadió NaSMe (8,5 g, 0,12 mol) en forma de un sólido. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró hasta un aceite naranja que se recrystalizó en hexanos dando un sólido amarillo pálido, 9,85 g, 0,061 mol, 61%. H RMN (500 MHz, CDCl₃) 8,74 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 2,58 (s, 3 H).

Síntesis de 2-(6-(metiltio)pirimidin-4-il)malononitrilo

Se suspendió hidruro sódico (10,8 g, 0,27 mol) en THF (100 ml) a 0°C. A esta suspensión, se le añadió gota a gota una solución de malonitrilo (8,0 g, 0,122 mol) en 50 ml de THF. Una vez completada la adición la mezcla de reacción se agitó 10 minutos más y después se le añadió 4-cloro-6-(metiltio)pirimidina (9,85 g, 0,061 mol) en 50 ml de THF. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 min. y el Pd(PPh₃)₄ (3,3 g, 3,0 mmol) se

añadió en forma de un sólido y la mezcla de reacción se calentó a 60°C. Después de calentar durante 4 h., la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente con agua. La mezcla de reacción se concentró después hasta un residuo y se añadieron 100 ml de agua, seguido de HCl 6 N hasta pH = 1. Se formó un precipitado que se filtró, se lavó con agua y éter dietílico, se suspendió en acetato de etilo (100 ml) y se filtró de nuevo. Este sólido se secó hasta 11,4 g, 0,06 mol, 98%).%. H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 8,28 (s, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 2,58 (s, 3 H).

Síntesis de 4-(6-(metiltio)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3,5-diamina

Se suspendió 2-(6-(metiltio)pirimidin-4-il)malononitrilo (11,4 g, 0,06 mol) en 150 ml de EtOH y se añadió hidrazina hidrato (3 ml, 0,06 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró hasta un sólido que se suspendió en acetato de etilo (100 ml), y se filtró. Este sólido se secó dando el producto, 10,4 g, 46,8 mmol, 78%, aprox. 80% puro).

Síntesis de 6-metil-3-(6-(metilsulfinil)pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-amina

Se combinó 4-(6-(metiltio)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-3,5-diamina (1,0 g, 4,5 mmol) con 3-etoxi-2-metilacrilaldehído (0,63 g, 5,3 mmol) en isopropanol (12 ml). Se añadió ácido acético (0,1 ml) a la mezcla de reacción, que después se cerró herméticamente en un recipiente para microondas y se calentó a 160°C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y NaOH 1 N (60 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se concentró hasta 60 ml. Esta solución se enfrió a 0°C y se añadió ácido m-cloroperbenzoico al 77% (1,9 g, 8,5 mmol). Después de 1 h, se formó un precipitado amarillo que se retiró por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó dando el producto, 0,39 g, rendimiento del 30%. CLEM MH⁺ 289,29. H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 9,02 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,14 (s, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H).

Síntesis 1-(6-(2-amino-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)pirimidin-4-il)piperidina-3-carboxamida

Se disolvió 6-metil-3-(6-(metilsulfinil)pirimidin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-amina (60 mg, 0,21 mmol) en NMP con nipecotamida (100 mg, 0,78 mmol) y se calentó a 200°C en un microondas durante 20 min. La mezcla de reacción se purificó por RP HPLC (C18, CH₃CN/H₂O TFA al 0,1%) y las fracciones puras se vertieron en acetato de etilo/ NaOH 0,5 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta un sólido amarillo que se disolvió en HCl 1 N en MeOH y se concentró hasta la sal HCl en forma de un sólido amarillo, 20 mg, 0,052 mmol, 26%. CL/EM MH⁺ 353,4

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 8,93 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 3,32 - 3,25 (m, 2 H), 2,47 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,00 - 1,96

(m, 1 H), 1,88 - 1,83 (m, 2 H), 1,72 (m, 1 H), 1,52 (s, 1 H).

Los datos de ^1H RMN se resumen en la Tabla 10, a continuación, en la que los datos de ^1H RMN se obtuvieron a 500 MHz en DMSO deuterado, a menos que se indique otra cosa, y se descubrió que eran consistentes con la estructura. Los números de compuesto corresponden a los números de compuesto enumerados en la Tabla 5.

Tabla 10, Datos de Caracterización para los Compuestos Seleccionados

Comp. Nº (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	^1H RMN
1	225,10	2,60	(500 MHz, dmso- d_6) 8,59 (d, 1 H), 7,81 (d, 2 H), 7,40 (t, 2 H), 7,19 (t, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 2,45 (s, 3 H) ppm
2	265,90	2,62	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) d 9,20 (1 H, s), 8,81 (1 H, s), 7,72 (2 H, d), 7,05 (2 H, d), 6,70 (2 H, s a), 3,80 (3 H, s) ppm.
3	348,20	2,10	
4	316,20	2,30	
5	356,10	2,30	
6	330,20	1,90	
7	302,20	2,20	
8	304,20	1,90	
9	316,20	2,30	
10	313,10	2,00	
11	332,10	1,80	
12	316,20	2,30	
13	306,10	2,10	
14	318,20	2,10	
15	364,10	2,50	
16	381,20	1,80	
17	372,10	2,20	
18	380,10	1,90	
19	372,10	2,40	
20	303,20	1,70	
21	333,10	2,00	
22	319,10	1,80	
23	345,20	1,50	

Comp. N° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
24	317,00	3,00	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,22 (1 H, s), 8,90 (1 H, s), 7,85 (2 H, d), 7,59 (2 H, d), 6,50 (2 H, s a), 4,30 (2 H, c), 1,30 (3 H, t) ppm.
25	284,00	2,10	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,40 (1 H, s), 9,22 (1 H, s), 8,70 (1 H, d), 8,10 (1 H, d), 7,91 (1 H, dd), 7,40 (1 H, dd), 6,55 (2 H, s a), 4,30 (2 H, c), 1,30 (3 H, t) ppm.
26	285,00	2,00	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,50 (1 H, s), 9,35 (1 H, s), 9,22 (1 H, s), 8,85 (1 H, d), 8,65 (1 H, d), 6,60 (2 H, s a), 4,30 (2 H, c), 1,30 (3 H, t) ppm.
27	285,00	1,90	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,55 (1 H, s), 9,30 (1 H, s), 9,25 (1 H, s), 8,90 (1 H, d), 8,21 (1 H, d), 6,62 (2 H, s a), 4,30 (2 H, c), 1,30 (3 H, t) ppm.
28	257,00	1,50	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,55 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 9,00 (1 H, s), 8,80 (1 H, d), 8,15 (1 H, d), 6,80 (2 H, s a) ppm.
29	330,60	3,41	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,03 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 5,71 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H)
30	378,70	3,90	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,09 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 5,90 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H)
31	378,60	3,41	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 6,67 (m, 2 H), 6,52 (m, 3 H), 1,60 (s, 3 H)
32	382,30	2,50	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,65 (1 H, s), 9,25 (2 H, m), 8,9 (1 H, d), 8,20 (2 H, m), 7,45 (1 H, m), 7,20 (1 H, m), 7,05 (1 H, m), 6,70 (2 H, m), 4,60 (2 H, s) ppm.

Comp. N° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
33	325,20	1,90	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,50 (1 H, s), 9,20 (1 H, m), 9,15 (1 H, s), 8,85 (1 H, d), 8,20 (1 H, m), 7,45 (1 H, m), 3,4 (3 H, m), 1,20 (6 H, d), 1,1 (3 H, m) ppm.
34	393,40	1,40	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,60 (1 H, s), 9,25 (1 H, m), 9,20 (1 H, s), 8,85 (1 H, d), 8,20 (1 H, m), 4,5 (1 H, m), 3,90 (1 H, m), 3,80 (1 H, m), 3,60 (2 H, m), 3,45 (1 H, m), 3,30 (1 H, m), 3,15 (1 H, m), 3,05 (1 H, m), 2,15 (1 H, m), 1,95 (2 H, m), 1,90 (4 H, m), 1,75 (2 H, m) ppm.
35	417,40	1,60	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,60 (1 H, s), 9,21 (2 H, m), 8,89 (1 H, d), 8,20 (1 H, m), 7,35 *3 H, m), 7,29 (2 H, m), 4,85 (2 H, s), 3,74 (2 H, m), 3,35 (2 H, m), 2,80 (6 H, s) ppm.
36	375,40	1,30	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,55 (1 H, s), 9,21 (1 H, m), 8,89 (1 H, d), 8,80 (2 H, m), 8,20 (1 H, m), 7,80 (2 H, m), 4,97 (2 H, s), 3,55 (2 H, m), 1,15 (3 H, t) ppm.
37	390,40	1,90	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,55 (1 H, s), 9,21 (2 H, m), 8,85 (1 H, d), 8,20 (1 H, m), 7,30 (5 H, m), 4,80 (2 H, s), 4,0 (2 H, m), 3,50 (2 H, m) ppm.
38	399,40	2,20	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,55 (1 H, s), 9,21 (2 H, m), 8,85 (1 H, d), 8,20 (1 H, m), 7,25 (5 H, m), 4,80 (2 H, s), 3,70 (2 H, m), 2,85 (2 H, m) ppm.
39	340,30	1,50	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,55 (1 H, s), 9,21 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 8,85 (1 H, d), 8,20 (1 H, m), 3,55 (2 H, m), 3,35 (1 H, m), 1,95 (2 H, m), 1,90 (2 H, m), 1,70 (2 H, m) ppm.
40	323,30	1,50	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,55 (1 H, s), 9,25 (2 H, m), 8,89 (1 H, d), 8,20 (1 H, m), 3,70 (2 H, m), 3,20 (3 H, s), 2,95 (2 H, m) ppm.
41	360,40	2,10	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,55 (1 H, s), 9,25 (2 H, m), 8,89 (1 H, d), 8,20 (1 H, m), 7,30 (5 H, m), 4,70 (2 H, s), 3,0 (3 H, s) ppm.

Comp. Nº (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
42	374,40	2,30	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,55 (1 H, s), 9,25 (2 H, m), 8,89 (1 H, d), 8,20 (1 H, m), 7,30 (5 H, m), 4,75 (2 H, s), 3,40 (2 H, m), 1,10 (3 H, t) ppm.
43	389,40	1,50	¹ H RMN (500 MHz), DMSO-d ₆) d 9,60 (1 H, s), 9,22 (2 H, m), 8,89 (1 H, d), 8,20 (1 H, m), 8,0 (1 H, m), 7,20 (2 H, m), 6,75 (3 H, m), 4,45 (2 H, s), 2,90 (6 H, s) ppm.
44	326,20	1,30	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,55 (1 H, s), 9,22 (2 H, m), 8,89 (1 H, d), 8,20 (1 H, m), 3,90 (2 H, m), 3,40 (1 H, m), 2,20 (1 H, m), 1,95 (2 H, m) ppm.
45	310,30	1,70	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,55 (1 H, s), 9,22 (2 H, m), 8,89 (1 H, d), 8,20 (1 H, m), 3,70 (2 H, m), 3,55 (2 H, m), 1,85 (4 H, m) ppm.
46	376,40	2,00	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,60 (1 H, s), 9,30 (1 H, s), 9,25 (1 H, s), 8,89 (1 H, d), 8,40 (1 H, m), 8,20 (1 H, m), 7,30 (5 H, m), 5,20 (1 H, m), 3,75 (2 H, m) ppm.
47	413,10	3,40	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 9,50 (1 H, s), 9,20 (1 H, s), 8,70 (1 H, t), 8,30 (1 H, t), 8,10 (1 H, d), 7,91 (1 H, t), 7,60 (2 H, m), 7,40 (1 H, d), 7,35 (1 H, d), 6,61 (2 H, s), 4,55 (2 H, m) ppm.
48	307,10	2,15	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) d 8,79 (1 H, m), 8,46 (1 H, m), 6,32 (2 H, s), 4,30 (2 H, m), 4,05 (2 H, m), 2,69 (2 H, m), 2,0 (3 H, s), 1,91 (2 H, m), 1,29 (3 H, t) ppm.
49	373,90	3,90	
50	319,20	1,70	
51	414,20	1,50	
52	290,00	1,30	
53	306,20	1,30	
54	402,40	1,40	
55	414,40	1,30	
56	394,10	2,50	

Comp. Nº (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
57	296,70	2,62	
58	280,90	3,22	
59	294,00	3,36	
60	451,40	0,80	
61	443,50	1,30	
62	403,40; 401,20	1,30; 1,90	
63	429,00	1,30	
64	458,40	1,80	
65	403,40	1,30	
66	444,40	1,70	
67	388,40	1,70	
68	459,40	1,30	
69	415,50	1,30	
70	429,40	1,30	
71	430,40	1,50	
72	384,40	1,70	
73	378,40	1,70	
74	430,20	1,50	
75	404,40	1,60	
76	472,50; 473,50	1,90; 1,30	
77	388,40	1,90	
78	445,40	1,30	
79	416,40	1,50	
80	431,50	1,50	
81	401,40	1,20	
82	444,40	1,60	
83	444,40	1,60	
84	469,50	1,30	
85	431,40	1,40	
86	372,30	1,60	
87	418,40	1,80	

Comp. Nº (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
88	445,50	1,40	
89	374,40	1,60	
90	413,40	1,70	
91	400,40	1,80	
92	418,40	1,60	
93	415,20	1,50	
94	389,40	0,80	
95	432,40	1,60	
96	402,40	1,50	
97	402,40	1,90	
98	388,40	1,70	
99	404,40	1,50	
100	451,40	1,40	
101	443,50	1,30	
102	429,40	1,30	
103	388,40	1,78	
104	415,40	1,30	
105	429,40	1,30	
106	384,40	1,80	
107	378,30	1,80	
108	404,40	1,80	
109	388,40	2,10	
110	431,50	1,60	
111	418,40	1,60	
112	416,40	1,60	
113	431,50	1,60	
114	399,40	1,60	
115	373,20	1,70	
116	413,40	1,70	
117	473,50	1,40	
118	345,90	2,09	
119	401,40	1,30	
120	389,40	1,40	

Comp. N° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
121	469,50	1,40	
122	431,50	1,50	
123	372,40	1,70	
124	445,50	1,40	
125	402,40	2,00	
126	402,40	2,00	
127	388,40	1,80	
128	404,40	1,50	
129	473,50	1,30	
130	403,40	1,30	
131	315,70	1,61	H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,61 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,95 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,78 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 2 H), 8,13 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,57 (m, 1 H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,09 (s a, 2 H).
132	302,80	1,62	H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,56 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 9,04 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,79 (m, 2 H), 8,49 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,43 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 7,72 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3 H).
133	302,80	1,90	H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,63 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 9,13 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,85 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 8,46 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 7,08 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H).
134	395,00	1,67	H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,60 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 9,00 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,85 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 8,41 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 8,3, 5,3 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,33 (m, 3 H), 5,30 (s, 2 H).
135	302,80	0,37	H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,62 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 9,00 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,80 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 8,70 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 8,18 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 7,74 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H).

Comp. Nº (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
136	438,10	2,46	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) d 9,25 (2 H, m), 8,99 (1 H, s), 8,83 (1 H, d), 8,20 (1 H, s), 7,38 (1 H, d), 6,95 (1 H, d), 5,91 (2 H, s) ppm.
137	367,20	2,00	500 MHz, MeOD, 7,82 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,25 (d, 2 H), 7,11 (d, 1 H), 7,78 (d, 2 H), 6,18 (t, 1 H), 5,80 (d, 1 H)
138	412,00	1,82	
139	444,40	1,80	
140	416,40	1,50	
141	444,50	1,60	
142	432,40	1,70	
143	358,40	1,40	
144	374,40	1,30	
145	387,50	1,30	
146	415,50	1,30	
147	371,20	1,50	
148	417,50	1,20	
149	415,50	1,30	
150	461,50	1,30	
151	373,40	1,20	
152	441,50	1,40	
153	469,50	1,40	
154	469,50	1,40	
155	403,40	1,40	
156	362,00	1,30	
157	375,40	1,10	
158	389,20	1,40	
159	375,40	1,20	
160	401,50	1,20	
161	412,50	1,10	
162	451,50	1,50	
163	464,20	1,20	
164	441,50	1,20	

Comp. Nº (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
165	387,40	1,10	
166	401,50	1,30	
167	444,20	1,60	
168	423,40	1,30	
169	415,50	1,10	
170	390,40	1,50	
171	346,30	1,30	
172	374,40	1,50	
173	417,50	1,40	
174	445,50	1,60	
175	469,50	1,50	
176	441,50	1,40	
177	469,50	1,40	
178	302,80	1,21	H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,70 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 9,13 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,93 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 8,50 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,83 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 2,56 (s, 3 H)
179	373,00	1,46	H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 9,64 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 8,84 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 8,58 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 3,73 (m, 4 H), 1,65 (m, 6 H)
180	361,00	1,35	500 MHz, MeOD, 8,12 (d, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 7,51 (d, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 6,88 (d, 2 H), 5,89 (s, 1 H), 2,47 (m, 4 H), 1,01 (t, 6 H)
181	319,30	1,19	DMSO, 500 MHz, 9,61 (s, 1 H), 9,052 (s, 1 H), 8,80 (d, 2 H), 8,55 (s, 1 H), 8,14 (d, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 2,93 (s, 3 H)
182	347,30	1,37	DMSO, 500 MHz, 9,58 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,79 (d, 2 H), 8,52 (s, 1 H), 8,08 (d, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 4,15 (m, 1 H), 1,19 (d, 6 H)

Comp. Nº (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
183	387,40	1,64	DMSO, 500 MHz, 9,56 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,78 (d, 2 H), 8,51 (s, 1 H), 8,10 (d, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 1,91 (m, 2 H), 1,86 (m, 2 H), 1,62 (m, 1 H), 1,30 (m, 6 H)
184	401,40	176	DMOS, 500 MHz, 9,58 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,77 (d, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,11 (d, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 3,20 (s, 2 H), 1,69 (m, 6 H), 1,18 (m, 3 H), 0,96 (c, 2 H)
185	361,40	1,50	DMSO, 500 MHz, 9,59 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 8,81 (d, 2 H), 8,56 (s, 1 H), 8,18 (d, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 3,21 (s, 2 H), 1,89 (m, 1 H), 0,94 (d, 6 H)
186			(400 MHz, DMSO-d ₆) 3,81 (3 H, s), 5,83 (2 H, s a), 7,05 (2 H, d), 7,21 (1 H, m), 7,43 (2 H, t), 7,71 (2 H, d), 7,86 (2 H, d), 8,69 (1 H, s) y 9,05 (1 H, s).
187			(DMSO) 6,05 (2 H, m, NH ₂), 7,25 (1 H, m, ArH), 7,50 (2 H, m, 4 x ArH), 7,90 (4 H, m, 4 x ArH), 8,70 (2 H, d, ArH x 2), 8,85 (1 H, s, ArH), 9,40 (1 H, s, ArH).
188			(DMSO) 2,65 (1 H, m), 2,91 (6 H, s a), 2,97 (3 H, s), 3,63 (1 H, m), 3,80 (2 H, m), 7,15 (1 H, t), 7,60 (2 H, d), 7,87 (1 H, t), 7,92 (2 H, d), 8,53-8,60 (2 H, m), 8,92 (1 H, s), 9,32 (1 H, s), 9,40 (2 H, s a).
189			(DMSO) 2,69 (3 H, s), 2,97 (3 H, s), 3,54-3,80 (4 H, m), 7,20 (1 H, m), 7,48-7,61 (2 H, m), 7,80-7,94 (3 H, m), 8,45 (2 H, s a), 8,54-8,58 (2 H, m), 8,88 (1 H, s), 9,28 (1 H, s)
190	416,60	3,73	

Comp. N° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
191	416,61	3,79	(DMSO) 1,91 (2 H, m), 2,61 (2 H, m), 2,96 (6 H, m), 3,52 (2 H, m), 7,15 (1 H, t), 7,55 (2 H, d), 7,86 (1 H, t), 7,90 (2 H, d), 8,39 (2 H, s a), 8,57 (2 H, m), 8,91 (1 H, s), 9,32 (1 H, s). (DMSO) 1,91-2,00 (2 H, m), 2,58-2,64 (2 H, m), 2,95-2,99 (3 H, m), 3,49-3,54 (3 H, s a), 3,64-3,74 (2 H, m), 7,15 (1 H, t), 7,55 (2 H, d), 7,86 (1 H, t), 7,90 (2 H, d), 8,39 (2 H, s a), 8,57 (2 H, m), 8,91 (1 H, s), 9,32 (1 H, s).; (DMSO) 1,91 (2 H, m), 2,61 (2 H, m), 2,96 (6 H, m), 3,52 (2 H, m), 7,15 (1 H, t), 7,55 (2 H, d), 7,86 (1 H, t), 7,90 (2 H, d), 8,39 (2 H, s a), 8,57 (2 H, m), 8,91 (1 H, s), 9,32 (1 H, s)
192			(DMSO) 1,38 (9 H, s), 4,17 (2 H, m), 7,08-7,15 (3 H, m), 7,34 (2 H, d), 7,48 (1 H, m), 7,78 (2 H, d), 7,84 (1 H, t), 8,52-8,58 (2 H, m), 8,85 (1 H, s), 9,21 (1 H, s)
193	316,40	4,42	(DMSO) 7,16 (1 H, t), 7,21 (2 H, s a), 7,88 (1 H, t), 8,01 (2 H, d), 8,10 (2 H, d), 8,56-8,60 (2 H, m), 8,98 (1 H, s), 9,40 (1 H, s), 10,09 (1 H, s).
194		4,14	(DMSO) 4,55 (2 H, d), 5,27 (1 H, t), 7,10-7,18 (3 H, m), 7,45 (2 H, d), 7,79 (2 H, d), 7,86 (1 H, t), 8,54-8,60 (2 H, m), 8,89 (1 H, s), 9,23 (1 H, s)
195	317,44	3,72	(DMSO) 4,09 (2 H, m), 7,19 (1 H, t), 7,60 (2 H, d), 7,88-7,92 (3 H, m), 8,28 (2 H, s a), 8,55-8,59 (2 H, m), 8,92 (1 H, s), 9,32 (1 H, s).
196			DMSO 7,15 (1 H, t, ArH), 7,20 (2 H, s a, NH ₂), 7,70 (1 H, t, ArH), 7,90 (2 H, d, ArH x 2), 8,20 (2 H, d, ArH x 2), 8,60 (2 H, m, ArH x 2), 8,95 ((1 H, s, ArH), 9,40 (1 H, s, ArH).
197			DMSO 7,15 (1 H, t, ArH), 7,70 (1 H, t, ArH), 7,90 (2 H, d, ArH x 2), 8,20 (1 H, d, ArH), 8,35 (1 H, s, ArH), 8,60 (2 H, m, ArH x 2), 8,95 ((1 H, s, ArH), 9,40 (1 H, s, ArH).
198	359,80	4,42	(DMSO) 2,9(2 H, t), 3,6 (2 H, t), 7,1-7,3 (6 H, m), 7,9 (1 H, t), 8,5 (2 H, m), 8,8 (1 H, m), 8,9 (1 H, s), 9,2 (1 H, s)

Comp. Nº (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
199	360,80	380	(DMSO) 4,3 (2 H, d), 5,0 (NH ₂), 6,5 (2 H, d), 7,1 (2 H, d), 7,2 (1 H, m), 7,3 (NH ₂), 7,9 (1 H, m), 8,5 (2 H, m), 8,9 (NH), 9,0 (1 H, m), 9,3 (1 H, s)
200	346,70	3,75	(DMSO) 4,6 (2 H, m), 7,2 (1 H, m), 7,3 (NH ₂), 7,4 (1 H, m), 7,8 (1 H, m), 7,9 (1 H, m), 8,4-8,7 (4 H, m), 8,9 (1 H, s), 9,2 (1 H, m), 9,3 (NH)
201	452,90	4,65	(DMSO) 1,1 (2 H, m), 1,4 (9 H, m), 1,7 (3 H, m), 2,7 (2 H, m), 4,0 (2 H, m), 7,1 (1 H, m), 7,3 (NH ₂), 7,9 (1 H, m), 8,4-8,6 (3 H, m), 8,9 (1 H, s), 9,3 (1 H, s)
202	317,44	3,82	(DMSO) 4,09-4,17 (2 H, m), 7,20 (1 H, t), 7,50 (1 H, d), 7,58 (1 H, t), 7,88 (1 H, d), 7,91 (1 H, t), 8,02 (1 H, s), 8,40 (2 H, s a), 8,58-8,62 (2 H, m), 8,92 (1 H, s), 9,29 (1 H, s).
203	336,44	4,85	(DMSO) 4,84 (2 H, s), 7,11-7,17 (3 H, m), 7,58 (2 H, d), 7,82-7,86 (3 H, m), 8,53-8,56 (1 H, m), 8,58 (1 H, d), 8,89 (1 H, s), 9,27 (1 H, s)
204	269,70	3,50	(DMSO) 2,8(3 H, d), 7,1(1 H, m), 7,3(2 H, s a), 7,9(1 H, m), 8,5-8,7 (3 H, m), 8,9(1 H, s), 9,2(1 H, s)
205	311,74	4,24	(DMSO) 0,9 (6 H, m), 1,9 (1 H, m), 3,1 (2 H, m), 7,1 (1 H, m), 7,2 (NH ₂), 7,9 (1 H, t), 8,5-8,6 (3 H, m), 8,9 (1 H, s), 9,3 (1 H, s)
206	338,75	3,30	(DMSO) 0,8 (2 H, m), 1,6 (1 H, m), 2,0 (2 H, m), 2,9 (2 H, m), 3,1-3,3 (2 H, m), 7,2 (1 H, m), 8,0 (1 H, m), 8,4 (1 H, m), 8,6 (1 H, m), 8,7 (NH ₂), 8,9 (1 H, s), 9,2 (1 H, s)
207	345,75	4,30	(DMSO) 4,6 (2 H, d), 7,2 (1 H, m), (7,3, 2H, s), 7,4 (3 H, m), 7,9 (1 H, m), 8,5 (2 H, m), 8,9 (1 H, s), 9,2 (1 H, m), 9,3 (NH, s)
208	387,54	4,59	(DMSO) 2,40 (4 H, m), 3,52 (2 H, s), 3,59 (4 H, t), 7,09-7,15 (3 H, m), 7,45 (2 H, d), 7,78 (2 H, d), 7,84 (1 H, t), 8,55 (1 H, d), 8,59 (1 H, d), 8,86 (1 H, s), 9,22 (1 H, s).

Comp. N° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
209			(DMSO) 7,10 (3 H, m, ArH, NH ₂), 7,25 (2 H, m, ArH x 2), 7,40 (3 H, m, ArH x 3), 7,60 (2 H, m, ArH x 2), 7,85 (1 H, t, ArH), 8,55 (2 H, m, ArH x 2), 8,85 (1 H, s, ArH), 9,10 (1 H, s, ArH).
210	336,42	4,85	(DMSO) 4,84 (2 H, s), 7,12-7,17 (3 H, m), 7,47-7,56 (2 H, m), 7,81 (1 H, d), 7,86 (1 H, t), 7,91 (1 H, s), 8,56 (1 H, d), 8,59 (1 H, d), 8,86 (1 H, s), 9,24 (1 H, s).
211			¹ H RMN (DMSO) 2,55 (1 H, m), 2,89 (4 H, m), 3,02 (6 H, s a), 3,82 (2 H, s a), 3,96 (2 H, s), 5,98 (2 H, s), 7,14 (1 H, m), 7,22-7,26 (2 H, m), 7,31-7,32 (2 H, m), 7,98 (1 H, m), 8,14 (1 H, m), 8,73 (1 H, m), 9,01 (1 H, m), 9,32 (1 H, s) ¹ H RMN (DMSO) 2,55 (1 H, m), 2,89 (4 H, m), 3,02 (6 H, s a), 3,82 (2 H, s a), 3,96 (2 H, s), 5,98 (2 H, s), 7,14 (1 H, m), 7,22-7,26 (2 H, m), 7,31-7,32 (2 H, m), 7,98 (1 H, m), 8,14 (1 H, m), 8,73 (1 H, m), 9,01 (1 H, m), 9,32 (1 H, s)
212			DMSO 6,50 (1 H, s, ArH), 7,10 (2 H, s, NH ₂), 7,15 (1 H, t, ArH), 7,40 (1 H, d, ArH), 7,55 (2 H, dd, ArH x 2), 7,85 (1 H, t, ArH), 8,00 (1 H, s, ArH), 8,50 (1 H, m, ArH), 8,60 (1 H, d, ArH), 8,90 (1 H, s, ArH), 9,15 (1 H, s, ArH).
213			(DMSO) 3,00 (2 H, s, CH ₂), 3,30 (2 H, d, CH ₂), 6,95 (2 H, s, NH ₂), 7,10 (1 H, t, Arch), 7,30 (5 H, m, ArH x 5), 7,80 (1 H, t, ArH), 8,40 (1 H, s, ArH), 8,50 (2 H, m, ArH x 2), 8,70 (1 H, s, ArH).
214	345,52	4,30	(DMSO) 2,75 (6 H, s), 4,32 (2 H, s), 7,18 (1 H, t), 7,68 (2 H, d), 7,87-7,98 (3 H, m), 8,55-8,60 (2 H, m), 8,93 (1 H, s), 9,34 (1 H, s), 10,40 (2 H, m).
215	345,52	4,32	(DMSO) 2,75 (6 H, d), 4,36 (2 H, d), 7,25 (1 H, t), 7,59 (1 H, t), 7,61 (1 H, t), 7,92-8,00 (2 H, m), 8,13 (1 H, s), 8,57 (1 H, d), 8,60 (1 H, d), 8,99 (1 H, s), 9,38 (1 H, s), 10,83 (2 H, m).

Comp. N° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
216			(DMSO) 2,65 (3 H, s, CH ₃), 3,85 (3 H, s, CH ₃), 7,10 (5 H, m, ArH x 3, NH ₂), 7,50 (2 H, d, ArH x 2), 7,85 (1 H, t, ArH), 8,40 (1 H, s, ArH), 8,55 (1 H, d, ArH), 8,65 (1 H, d, ArH).
217	386,56	2,97	(DMSO) 2,56-2,65 (4 H, m), 3,09-3,14 (4 H, m), 3,61 (2 H, s), 7,10-7,18 (2 H, m), 7,43 (2 H, d), 7,81 (2 H, d), 7,85 (1 H, t), 8,53-8,61 (3 H, m), 8,88 (1 H, s), 9,22 (1 H, s).
218			(DMSO) 3,85 (3 H, s, CH ₃), 7,10 (2 H, d, ArH x 2), 7,20 (1 H, t, ArH), 7,40 (4 H, m, ArH x 2, NH ₂), 7,90 (1 H, t, ArH), 8,50 (1 H, s, ArH), 8,60 (2 H, m, ArH x 2).
219			¹ H RMN (DMSO) 3,81 (3 H, s), 6,14 (2 H, s a), 7,07 (2 H, d), 7,74 (2 H, d), 7,96 (2 H, d), 8,53 (2 H, d), 8,81 (1 H, s), 9,14 (1 H, s)
220	332,73	3,73	(DMSO) 2,3 (3 H, s), 3,9 (3 H, s), 7,0 (NH ₂), 7,1 (2 H, m), 7,6-7,8 (3 H, m), 8,3 (1 H, s), 8,4 (1 H, m), 8,8 (1 H, s), 9,2 (1 H, s)
221	318,42	3,22	4,60 (2 H, s), 7,10-7,16 (3 H, m), 7,38 (1 H, d), 7,49 (1 H, t), 7,68 (1 H, d), 7,71 (1 H, s), 7,85 (1 H, t), 8,53-8,57 (1 H, m), 8,59 (1 H, d), 8,85 (1 H, s), 9,19 (1 H, s)
222			(DMSO) 3,30 (4 H, s, CH ₂ x 2), 3,50 (4 H, s, CH ₂ x 2), 7,05 (1 H, d, ArH), 7,15 (1 H, d, ArH), 7,30 (1 H, d, ArH), 7,40 (2 H, m, ArH x 2), 7,90 (1 H, t, ArH), 8,55 (2 H, m, ArH x 2), 8,75 (2 H, s, NH ₂), 8,90 (1 H, s, ArH), 9,25 (1 H, s, ArH).
223	386,52	3,05	(DMSO) 2,31-2,37 (4 H, m), 2,70 (4 H, t), 3,50 (2 H, s), 7,08-7,13 (3 H, m), 7,33 (1 H, d), 7,46 (1 H, t), 7,68-7,71 (2 H, m), 7,83 (1 H, t), 8,54-8,60 (2 H, m), 8,83 (1 H, s), 9,20 (1 H, s).

Comp. N° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
224	400,54	3,15	(DMSO) 1,68 (2 H, m), 2,58 (2 H, m), 2,64 (2 H, m), 2,75 (2 H, m), 2,80 (2 H, m), 3,68 (2 H, s), 7,10 (3 H, m), 7,46 (2 H, d), 7,76 (2 H, d), 7,84 (1 H, t), 8,54 (1 H, d), 8,57 (1 H, d), 8,86 (1 H, s), 9,20 (1 H, s)
225	387,50	3,50	(DMSO) 2,39-2,43 (4 H, m), 3,54 (2 H, s), 3,59 (4 H, t), 7,09-7,16 (3 H, m), 7,37 (1 H, d), 7,48 (1 H, t), 7,68-7,73 (2 H, m), 7,85 (1 H, t), 8,56-8,60 (2 H, m), 8,87 (1 H, s), 9,22 (1 H, s).
226			(DMSO) 1,3-1,4 (1 H, m), 1,9-2,3 (3 H, m), 2,5-2,6 (1 H, m), 2,6-2,7 (1 H, m), 3,6-3,7 (2 H, m), 7,0-7,2 (2,5 H, m), 7,3-7,4 (1 H, m), 7,4-7,5 (1 H, m), 7,6-7,7 (2 H, m), 7,8-7,9 (1 H, m), 8,5-8,6 (2 H, m), 8,8-8,9 (1 H, s), 9,2 (1 H, s)
227			(DMSO) 1,3-1,4 (1 H, m), 1,6-2,2 (3 H, m), 2,5-2,6 (1 H, m), 2,6-2,7 (1 H, m), 3,6-3,7 (2 H, m), 7,0-7,2 (2,5 H, m), 7,3-7,4 (1 H, m), 7,4-7,5 (1 H, m), 7,6-7,7 (2 H, m), 7,8-7,9 (1 H, m), 8,5-8,6 (2 H, m), 8,8-8,9 (1 H, s), 9,2 (1 H, s)
228			(DMSO) 1,6-1,7 (2 H, m), 2,5-2,9 (8 H, m), 3,7 (2 H, m), 7,0-7,2 (2,8 H, m), 7,3-7,4 (1 H, m), 7,4-7,5 (1 H, m), 7,7 (2 H, m), 7,8-7,9 (1 H, m), 8,5-8,6 (2 H, m), 8,8-8,9 (1 H, s), 9,2 (1 H, s)
229			(DMSO) 1,2-1,3 (2 H, m), 1,6-1,7 (2 H, m), 1,9-2,0 (2 H, m), 2,4-2,6 (1 H, m), 2,7-2,9 (2 H, m), 3,5-3,6 (2 H, m), 7,0-7,2 (3 H, m), 7,3 (1 H, m), 7,4-7,5 (1 H, m), 7,7-7,8 (2 H, m), 7,8-7,9 (1 H, m), 8,5-8,6 (2 H, m), 8,8 (1 H, m), 9,2 (1 H, m)
230			(DMSO) 1,60 (2 H, quin), 2,12 (3 H, s), 2,27 (2 H, s a), 2,38 (2 H, t), 2,50 (3 H, m), 3,49 (2 H, s), 7,08-7,14 (3 H, m), 7,40 (2 H, d), 7,77 (2 H, d), 7,85 (1 H, t), 8,54-8,59 (2 H, m), 8,86 (1 H, s), 9,20 (1 H, s).

Comp. Nº (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
231			(DMSO) 1,40-1,48 (1 H, m), 2,00-2,10 (1 H, m), 2,22 (dd), 2,41-2,49 (2 H, m), 2,58-2,69 (2 H, m), 3,37-3,43 (2 H, m), 3,58 (2 H, d), 3,64 (2 H, d), 7,09-7,15 (3 H, m), 7,42 (2 H, d), 7,75 (2 H, d), 7,84 (1 H, t), 8,53-8,59 (2 H, m), 8,86 (1 H, s), 9,21 (1 H, s).
232			(DMSO) 1,74-1,79 (2 H, m), 2,22-2,28 (2 H, m), 2,95 (2 H, t), 3,36-3,40 (2 H, m), 4,18-4,24 (2 H, m), 7,09-7,20 (2 H, m), 7,14 (1 H, t), 7,62 (2 H, d), 7,86 (1 H, t), 8,93 (2 H, d), 8,53-8,58 (2 H, m), 8,89 (1 H, s), 9,29 (1 H, s).
233			(DMSO) 1,40-1,48 (1 H, m), 2,00-2,10 (1 H, m), 2,22 (dd), 2,41-2,49 (2 H, m), 2,58-2,69 (2 H, m), 3,37-3,43 (2 H, m), 3,58 (2 H, d), 3,64 (2 H, d), 7,09-7,15 (3 H, m), 7,42 (2 H, d), 7,75 (2 H, d), 7,84 (1 H, t), 8,53-8,59 (2 H, m), 8,86 (1 H, s), 9,21 (1 H, s).
234			(DMSO) 1,48-1,60 (2 H, m), 1,81-1,92 (2 H, m), 1,97-2,08 (2 H, m), 2,81-2,90 (1 H, m), 2,95-3,09 (1 H, m), 3,48-3,59 (2 H, m), 7,10-7,18 (3 H, m), 7,38-7,44 (2 H, m), 7,75-7,89 (3 H, m), 8,54-8,60 (2 H, m), 8,88 (1 H, s a), 9,22 (1 H, s a).
235	331,80	3,23	(DMSO) 7,0 (NH ₂), 7,1 (1 H, m), 7,5-7,7 (3 H, m), 7,9 (H, m), 8,0 (2 H, m), 8,5 (2 H, m), 8,7 (1 H, s), 9,4 (1 H, s), 10,7 (NH)
236	331,84	2,96	(DMSO) 1,37 (1 H, s), 2,29 (3 H, s), 3,70 (2 H, s), 7,08-7,14 (3 H, m), 7,43 (2 H, d), 7,75 (2 H, d), 7,85 (1 H, t), 8,55 (1 H, d), 8,58 (1 H, d), 8,88 (1 H, s), 9,20 (1 H, s).
237	294,73	3,22	(DMSO) 1,49 (6 H, s), 5,54 (1 H, s), 7,12-7,19 (3 H, m), 7,85 (1 H, t), 8,44 (1 H, s), 8,50 (1 H, d), 8,56 (1 H, d), 9,01 (1 H, s).
238	266,63	2,95	(DMSO) 4,33 (2 H, d), 5,43 (1 H, t), 7,10-7,20 (3 H, m), 7,82 (1 H, t), 8,47-8,60 (3 H, m), 9,09 (1 H, s).
239	286,69	9M	(DMSO) 3,83 (3 H, s), 7,08 (2 H, d), 7,34 (2 H, s a), 7,80 (2 H, d), 9,08 (1 H, s), 9,37 (1 H, s)

Comp. N° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
240	256,68	2,54	(DMSO) 3,79 (3 H, s), 7,02 (2 H, d), 7,64 (2 H, d), 8,49 (1 H, s), 8,84 (1 H, s)
241	381,40	1,59	DMSO, 500 MHz, 9,73 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 9,101 (s, 1 H), 8,82 (d, 2 H), 8,66 (s, 1 H), 8,15 (d, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 7,73 (d, 2 H), 7,38 (t, 2 H), 7,14 (t, 1 H)
242	411,40	1,56	DMSO, 500 MHz, 9,61 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,84 (d, 2 H), 8,58 (s, 1 H), 8,24 (d, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 7,19 (t, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,00 (t, 1 H), 3,86 (s, 3 H)
243	375,40	1,56	DMSO, 500 MHz 9,61 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 8,80 (d, 2 H), 8,55 (s, 1 H), 8,19 (d, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 3,51 (m, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 2,11 (m, 1 H), 0,96 (d, 6 H)
244	375,40	1,52	DMSO, 500 MHz, 9,63 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 8,79 (d, 2 H), 8,57 (s, 1 H), 8,21 (d, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 3,66 (m, 2 H), 3,50 (m, 2 H), 1,68 (c, 2 H), 1,21 (t, 3 H), 0,96 (t, 3 H)
245	362,40	1,40	
246	375,40	1,20	
247	463,20	1,30	
248	417,00	1,20	
249	461,50	1,20	
250	412,50	1,30	
251	388,40	1,40	
252	409,40	1,20	
253	444,50	1,60	
254	401,50	1,10	
255	451,50	1,40	
256	441,50	1,20	
257	374,40	1,30	
258	358,40	1,30	
259	372,20	1,40	
260	430,50	1,40	
261	441,50	1,50	

Comp. N° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
262	388,40	0,70	
263	423,20	1,30	
264	464,20	1,30	
265	441,50	1,20	
266	417,20	1,30	
267	401,50	1,20	
268	386,20	1,30	
269	415,50	1,30	
270	402,50	1,30	
271	416,50	1,30	
272	364,50	1,30	
273	284,30; 284,40	1,61; 1,53	H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 8,71 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 1,6 Hz, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,89 (s, 2 H), 4,10 - 4,07 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3 H).
274	347,80	2,55	
275	399,70	2,86	
276	310,30; 310,44	1,80	H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 8,90 (m, 2 H), 8,65 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 3,81 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 1,69 (m, 2 H), 1,63 (m, 4 H).
277	296,30	1,80	
278	326,30	1,60	
279	318,30	1,90	
280	245,70	2,20	
281	273,40	2,73	DMSO, 500 MHz, 8,70 (s, 2 H), 8,48 (d, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H)
282	298,50	1,95	H RMN (500 MHz, CDCl ₃) 9,93 (s a, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 3,69 - 3,67 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 1,85 - 1,68 (m, 2 H), 1,40 (d, J = 6,5 Hz, 3 H), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3 H),

Comp. N° (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
283	300,28	1,41	H RMN (500 MHz, MeOD) 8,65 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,15 (s a, 1 H), 4,29 (s a, 1 H), 3,67-3,60 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3 H)
284	339,36	1,19	
285	415,44	1,51	H RMN (500 MHz, MeOD) 8,67 (s, 1 H), 8,63 (s, H), 8,52 (s, 1 H), 7,54 - 7,50 (m, 5 H), 7,07 (s, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 3,61 (m, 2 H), 3,33 -3,30 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,33 (m, 2 H), 2,31 (m, 1 H), 1,91 (m, 2 H)
286	401,44	1,48	H RMN (500 MHz, MeOD) 8,67 (s, 1 H), 8,63 (s, H), 8,52 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,54 - 7,50 (m, 5 H), 7,07 (s, 1 H), 3,61 (m, 2 H), 3,33 -3,30 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,33 (m, 2 H), 2,31 (m, 1 H), 1,91 (m, 2 H)
287	314,13	1,52	H RMN (500 MHz, MeOD) 8,66 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,51 (1H), 7,27 (s, 1 H), 4,38 (m, 1 H), 3,71-3,62 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 1,62 - 1,59 (m, 2 H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3 H)
288	314,40	1,69	H RMN (500 MHz, MeOD) 8,65 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 3,72- 3,62 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,2,02 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 1,80 - 1,75 (m, 1 H), 1,64-1,58 (m, 1 H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3 H)
289	282,30	1,60	
290	296,30	1,70	
291	324,30	2,00	
292	314,30	1,60	
293	300,30	1,40	
294	298,30	1,80	
295	300,30	1,40	
296	312,30	2,00	H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 8,84 (s, 2 H), 8,53 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 2,34 (m, 4 H), 1,81 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 1,14 - 1,11 (m, 3 H), 0,90 (m, 6 H).
297	352,40	2,30	
298	342,30	1,80	

Comp. Nº (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
299	310,40	1,73	
300	346,40	2,17	
301	346,40	2,21	
302	340,30	2,70	
303	372,40	3,30	
304	400,40	3,70	
305	379,40	2,70	
306	326,30	2,20	
307	390,40	3,20	
308	374,30	1,90	
309	353,40	1,90; 1,40	H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 8,93 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 3,32 - 3,25 (m, 2 H), 2,47 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,00 - 1,96 (m, 1 H), 1,88 - 1,83 (m, 2 H), 1,72 (m, 1 H), 1,52 (s, 1 H).
310	270,10	1,30	
311	323,40	1,12	
312	337,20	1,20	
313	339,40	0,90	
314	337,42	0,90	
315	366,50	1,00	
316	297,30	1,00	
317	339,40	1,30	
318	311,40	1,10	
319	325,40	1,20	
320	353,50	1,30	
321	382,50	1,10	
322	309,20	1,20	
323	351,50	1,40	
324	323,20	1,30	
325	339,40	1,00	
326	327,40	1,10	
327	311,40	1,90	

Comp. Nº (V-)	M+1 (obs)	Tr (min)	¹ H RMN
328	355,40	1,20	
329	353,40	1,20	
330	409,50	1,40	
331	380,50	1,10	
332	310,30	1,90	
333	336,40	2,10	
334	416,50	2,20	
335	312,30	1,50	
336	416,50	2,20	
337	311,43	1,48	H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) 8,80 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,09 (m, 3 H), 7,35 (s, 1 H), 3,99 (m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,79-3,58 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,19 - 2,13 (m, 1 H), 1,93 - 1,87 (m, 1 H).
338	409,50	1,80	
339	324,30	2,00	
340	340,30	1,60	
341	353,40	1,40	
342	326,30	1,50	
343	407,40	1,68	
344	353,40	1,50	
345	270,30	1,50	
346	339,30	1,30	
347	312,30	1,40	
348	395,10	1,70	
349	296,30	1,70	
350	373,30	1,50	
351	346,20	1,50	
352	429,40	1,90	
353	373,30	1,50	

Ejemplo 13: Ensayo de Inhibición de ITK (Radiométrico)

Los compuestos se seleccionan por su capacidad para inhibir Itk usando un ensayo de

incorporación de fosfato radiactivo. Los ensayos se realizan en una mezcla de HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl_2 10 mM, NaCl 25 mM, BSA al 0,01% y DTT 1 mM. Las concentraciones finales de sustrato son $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ 15 μM (400 mCi 33P ATP/ mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) y péptido 2 μM (SAM68 proteína D332-443). Los ensayos se realizan a 25°C en presencia de Itk 30 nM. Se prepara una solución madre tamponante de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente, con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. Se ponen 50 μl de la solución madre en una placa de 96 pocillos seguido de la adición de 1,5 μl de solución madre de DMSO que contenía diluciones seriadas del compuesto de ensayo (típicamente partiendo de una concentración final de 15 μM con diluciones seriadas 2 veces), por duplicado (concentración de DMSO final 1,5%). La placa se pre-incuba durante 10 minutos a 25°C y la reacción se inicia mediante la adición de 50 μl de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (concentración final 15 μM).

La reacción se detiene después de 10 minutos mediante la adición de 50 μl de una mezcla TCA / ATP (TCA al 20%, ATP 0,4 mM). Una placa de 96 pocillos Unifilter GF/C (Perkin Elmer Life Sciences, N° Cat 6005174) se pretrata con 50 μl de agua Milli Q antes de la adición de toda la mezcla de reacción (150 μl). La placa se lava con 200 μl de agua Milli Q seguido de 200 ml de una mezcla TCA / ATP (TCA al 5%, ATP 1 mM). Este ciclo de lavado se repite 2 veces más. Después del secado, se añaden 30 μl de cóctel de centelleo líquido Optifase 'SuperMix' (Perkin Elmer) al pocillo, antes del recuento de centelleo (Contador de Centelleo Líquido 1450 Microbeta, Wallac).

Los datos de CI_{50} se calculan a partir de un análisis de regresión no lineal de los datos de velocidad inicial, usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.).

Los ensayos se realizan en una mezcla de MOPS 20 mM (pH 7,0), MgCl_2 10 mM, BSA al 0,1% y DTT 1 mM. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo son $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ 7,5 μM (400 mCi 33P ATP/ mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) y péptido 3 μM (SAM68 proteína D332-443). Los ensayos se realizan a 25°C en presencia de Itk 50 nM. Se prepara una solución madre tamponante de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente, con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. Se ponen 50 μl de la solución madre en una placa de 96 pocillos, seguido de la adición de 2 μl de solución madre de DMSO que contenía diluciones seriadas del compuesto de ensayo (típicamente partiendo de una concentración final de 50 μM con diluciones seriadas 2 veces) por duplicado (concentración de DMSO final 2%). La placa se pre-incuba durante 10 minutos a 25°C y la reacción se inicia mediante la adición de 50 μl de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (concentración final 7,5 μM).

La reacción se detiene después de 10 minutos mediante la adición de 100 µl de ácido fosfórico 0,2 M + TWEEN 20 al 0,01%. Una placa de 96 pocillos, con filtro MultiScreen de fosfofocelulosa (Millipore, N° Cat MAPHNOB50) se pretrata con 100 µl de ácido fosfórico 0,2 M + TWEEN 20 al 0,01% antes de la adición de 170 µl de la mezcla de ensayo detenida. La placa se lava con 4 x 200 µl de ácido fosfórico 0,2 M + TWEEN 20 al 0,01%. Después del secado, se añaden 30 µl de cóctel de centelleo líquido Optifase 'SuperMix' (Perkin Elmer) al pocillo, antes del recuento de centelleo (Contador de Centelleo Líquido 1450 Microbeta, Wallac).

Los datos de K_i (ap) se calculan a partir de un análisis de regresión no lineal de los datos de velocidad inicial, usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.).

Ejemplo 14: Ensayo de Inhibición de ITK (UV)

Se seleccionan compuestos para su capacidad para inhibir Itk usando un ensayo de enzima acoplada a patrón (Fox et al., Protein Sci., (1998) 7, 2249).

Los ensayos se realizan en una mezcla de MOPS 20 mM (pH 7,0), $MgCl_2$ 10 mM, BSA al 0,1%, DTT 1 mM, fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 µM, 30 µg/ml de piruvato cinasa y 10 µg/ml de lactato deshidrogenasa. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo son ATP 100 µM (Sigma Chemicals) y péptido 3 µM (Biotinilated SAM68 D332-443). Los ensayos se realizan a 25°C y en presencia de Itk 100 nM.

Se prepara una solución madre tamponante de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente, con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. Se ponen 60 µl de la solución madre en una placa de 96 pocillos seguido de la adición de 2 µl de solución madre de DMSO que contenía diluciones seriadas del compuesto de ensayo (típicamente partiendo de una concentración final de 15 µM). La placa se preincuba durante 10 minutos a 25°C y la reacción se inicia mediante la adición de 5 µl de ATP. Las velocidades de reacción iniciales se determinan con un lector de placas Molecular Devices SpectraMax Plus durante un periodo de tiempo de 10 minutos. Los datos de CI_{50} y K_i se calculan a partir de un análisis de regresión no lineal usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.).

En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de la Tabla 1, son eficaces para la inhibición de ITK.

Ejemplo 15: Ensayo de Inhibición de BTK

Se seleccionan compuestos para su capacidad para inhibir Btk usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo en Vertex Pharmaceuticals. Los ensayos se realizan en una mezcla de MOPS 20 mM (pH 7,0), $MgCl_2$ 10 mM, BSA al 0,1% y DTT 1 mM. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo son $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ 50 µM (200 mCi ^{33}P ATP/

mmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech, Amersham, RU / Sigma Chemicals) y péptido 2 μ M (SAM68 D332-443). Los ensayos se realizan a 25°C y en presencia de Btk 25 nM. Se prepara una solución madre tamponante de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente, con la excepción del péptido y el compuesto de ensayo de interés. Se ponen 75 μ l de la solución madre en una placa de 96 pocillos seguido de la adición de 2 μ l de solución madre de DMSO que contenía diluciones seriadas del compuesto de ensayo (típicamente partiendo de una concentración final de 15 μ M), por duplicado (concentración de DMSO final 2%). La placa se preincuba durante 15 minutos a 25°C y la reacción se inicia mediante la adición de 25 μ l de péptido (concentración final 2 μ M). Los recuentos de fondo se determinan mediante la adición de 100 μ l de ácido fosfórico 0,2 M + TWEEN al 0,01% a los pocillos de control que contenían una solución madre de tampón de ensayo y DMSO antes del inicio con el péptido.

La reacción se detiene después de 10 minutos mediante la adición de 100 μ l de ácido fosfórico 0,2 M + TWEEN al 0,01%. Una placa de 96 pocillos, con filtro MultiScreen de fosfocelulosa (Millipore, N° Cat MAPHNOB50) se pretrata con 100 μ l de ácido fosfórico 0,2 M + TWEEN 20 al 0,01% antes de la adición de 170 μ l de la mezcla de ensayo detenida. La placa se lava con 4 x 200 μ l de ácido fosfórico 0,2 M + TWEEN 20 al 0,01%. Después del secado, se añaden 30 μ l de cóctel de centelleo líquido Optifase 'SuperMix' (Perkin Elmer) al pocillo, antes del recuento de centelleo (Contador de Centelleo Líquido 1450 Microbeta, Wallac).

Después de retirar los valores de fondo medios para todos los puntos de datos, los datos de K_i (ap) se calculan a partir de un análisis de regresión no lineal usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.).

Se seleccionan compuestos para su capacidad para inhibir Btk usando un ensayo con fosfotirosina AlphaScreen™ en Vertex Pharmaceuticals. Los ensayos se realizan en una mezcla de MOPS 20 mM (pH 7,0), $MgCl_2$ 10 mM, BSA al 0,1% y DTT 1 mM. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo son ATP 50 μ M (Sigma Chemicals) y péptido 2 μ M (Biotinilated SAM68 D332-443). Los ensayos se realizan a 25°C y en presencia de Btk 25 nM. Se prepara una solución madre tamponante de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente, con la excepción del péptido y el compuesto de ensayo de interés. Se ponen 37,5 μ l de la solución madre en cada pocillo de una placa de 96 pocillos seguido de 1 μ l de DMSO que contenía diluciones seriadas del compuesto de ensayo (típicamente partiendo de una concentración final de 15 μ M) por duplicado (concentración de DMSO final 2%). La placa se preincuba durante 15 minutos a 25°C y la reacción se inicia mediante la adición de 12,5 μ l de péptido (concentración final 2 μ M). Los recuentos de fondo se determinan mediante

la adición de 5 μ l de EDTA 500 mM a los pocillos de control que contenían una solución madre de tampón de ensayo y DMSO antes del inicio con Biotin-SAM68.

La reacción se detiene después de 30 minutos diluyendo la reacción 225 veces en tampón MOPS (MOPS 20 mM (pH 7,0), DTT 1 mM, $MgCl_2$ 10 mM, BSA al 0,1%) que contenía EDTA 50 mM para llevar la concentración final del péptido a 9 nM.

Se preparan reactivos AlphaScreen™ de acuerdo con las instrucciones del fabricante (kit de ensayo de fosfotirosina AlphaScreen™ (P-Tyr-100), número de catálogo PerkinElmer 6760620C). Bajo iluminación suave, se ponen 20 μ l de reactivos AlphaScreen™ en cada pocillo de una placa de 96 pocillos de semi-área blanca (Corning Inc. - COSTAR 3693) con 30 μ l de las reacciones de cinasa detenidas, diluidas. Las placas se incuban en la oscuridad durante 60 minutos antes de leerlas en un lector de placa Fusion Alpha (PerkinElmer).

Después de retirar los valores de fondo medios para todos los puntos de datos, los datos de K_i (ap) se calculan a partir de un análisis de regresión no lineal usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.).

En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de la Tabla 1, son eficaces para la inhibición de Btk.

Ejemplo 16: Ensayo de Inhibición de RLK

Se seleccionan compuestos para su capacidad para inhibir Rlk usando un ensayo de enzima acoplada a patrón (Fox et al., Protein Sci., (1998) 7, 2249). Los ensayos se realizan en una mezcla de MOPS 20 mM (pH 7,0), $MgCl_2$ 10 mM, BSA al 0,1% y DTT 1 mM. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo son ATP 100 μ M (Sigma Chemicals) y péptido 10 μ M (Poli Glu:Tyr 4:1). Los ensayos se realizan a 30°C y en presencia de Rlk 40 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzima acoplada son fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 μ M, 30 μ g/ml de piruvato cinasa y 10 μ g/ml de lactato deshidrogenasa.

Se prepara una solución madre tamponante de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente, con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. Se ponen 60 μ l de la solución madre en una placa de 96 pocillos seguido de la adición de 2 μ l de solución madre de DMSO que contenía diluciones seriadas del compuesto de ensayo (típicamente partiendo de una concentración final de 7,5 μ M). La placa se preincuba durante 10 minutos a 30°C y la reacción se inicia mediante la adición de 5 μ l de ATP. Las velocidades de reacción iniciales se determinan con un lector de placas Molecular Devices SpectraMax Plus durante un periodo de tiempo de 10 minutos. Se calculan los datos de CI_{50} y K_i a partir de análisis de regresión no lineal usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión

3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.).

En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de la Tabla 1, son eficaces para la inhibición de RLK.

Ejemplo 17: Ensayos de Inhibición de JAK3

5 La inhibición de JAK con el compuesto se ensaya mediante el procedimiento descrito por G. R. Brown, et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, vol. 10, pág. 575-579 de la siguiente manera. En placas Maxisorb, revestidas previamente a 4°C con Poli (Glu, Ala, Tyr) 6:3:1, lavadas después con solución salina tamponada con fosfato al 0,05% y Tween (PBST), se
10 añade ATP 2 μ M, $MgCl_2$ 5 mM, y una solución de compuesto en DMSO. La reacción se inicia con enzima JAK y las placas se incubaron durante 60 minutos a 30°C. Las placas se lavan después con PBST, se añaden 100 μ l de anticuerpo 4010 conjugado con HRP, y la placa se incuba durante 90 minutos a 30°C. La placa se lava de nuevo con PBST, se añaden 100 μ l de solución de TMB, y las placas se incuban durante 30 minutos más a 30°C. Se añade ácido sulfúrico (100 μ l de 1 M) para detener la reacción y la placa se lee a 450 nm para obtener las
15 densidades ópticas para el análisis para determinar los valores de K_i .

La inhibición de JAK con el compuesto puede ensayarse también de la siguiente manera: Se seleccionan compuestos para su capacidad para inhibir JAK3 usando el ensayo
20 mostrado más adelante. Las reacciones se realizan en un tampón cinasa que contenía HEPES 100 mM (pH 7,4), DTT 1 mM, $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 25 mM, y BSA al 0,01%. Las concentraciones de sustrato en el ensayo son ATP 5 μ M (200 uCi/ μ mol de ATP) y poli(Glu)₄Tyr 1 μ M. Las reacciones se realizan a 25°C y JAK3 1 nM. A cada pocillo de una placa de policarbonato de 96 pocillos se le añaden 1,5 μ l de un candidato a inhibidor de JAK3, junto con 50 μ l de tampón cinasa que contenía poli(Glu)₄Tyr 2 μ M y ATP 10 μ M. Esto se mezcla después y se añaden 50 μ l de tampón cinasa que contenía enzima JAK3 2 nM para iniciar la reacción.
25 Después de 20 minutos a temperatura ambiente (25°C), la reacción se detiene con 50 μ l de ácido tricloroacético al 20% (TCA) que contenía también ATP 0,4 mM. Después se transfieren todos los contenidos de cada pocillo a una placa de filtro de fibra de vidrio de 96 pocillos usando un recolector de células TomTek. Después del lavado, se añaden 60 μ l de fluido de centelleo y la incorporación de ³³P se detecta en un Perkin Elmer TopCount.

30 En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de la Tabla 1, son eficaces para la inhibición de JAK (por ejemplo, JAK-3).

Ejemplo 18: Ensayo de Inhibición de Aurora B (Aurora-1)

Se prepara una solución de tampón de ensayo que consiste en HEPES 25 mM (pH 7,5), $MgCl_2$ 10 mM, BSA al 0,1% y glicerol al 10%. A una solución de Aurora-B 22 nM, que también
35 contenía DTT 1,7 mM y Kemptide 1,5 mM (LRRASLG), se prepara en tampón de ensayo. A 22

μl de la solución de Aurora-B, en una placa de 96 pocillos, se le añaden 2 μl de una solución madre de compuesto en DMSO y se permite que la mezcla se equilibre durante 10 minutos a 25°C. La reacción enzimática se inicia mediante la adición de 16 μl de solución madre de [γ - ^{33}P]-ATP (-20 nCi/μl) preparada en tampón de ensayo, hasta una concentración de ensayo final de 800 μM. La reacción se detiene después de 3 horas mediante la adición de 16 μl de ácido fosfórico 500 mM y los niveles de incorporación de ^{33}P en el sustrato peptídico se determinan mediante el siguiente procedimiento.

Una placa de 96 pocillos de fosfoelulosa (Millipore, N° Cat MAPHNOB50) se pretrata con 100 μl de un ácido fosfórico 100 mM antes de la adición de la mezcla de reacción enzimática (40 μl). La solución se deja a remojo sobre la membrana de fosfoelulosa durante 30 minutos y la placa se lava posteriormente cuatro veces con 200 μl de un ácido fosfórico 100 mM. A cada pocillo de la placa seca se le añaden 30 μl de cóctel de centelleo líquido Optifase 'SuperMix' (Perkin Elmer) antes del recuento de centelleo (Contador de Centelleo Líquido 1450 Microbeta, Wallac). Los niveles de radioactividad de fondo no enzimática, catalizada, se determinan añadiendo 16 μl del ácido fosfórico 500 mM a los pocillos de control, que contenían todos los componentes del ensayo (que actúan para desnaturalizar la enzima), antes de la adición de la solución de [γ - ^{33}P]-ATP. Los niveles de incorporación de ^{33}P catalizada por enzima se calculan restando los recuentos de fondo medios de aquellos medidos a cada concentración de inhibidor. Para cada determinación de K_i se obtienen 8 puntos de datos, que típicamente cubren el intervalo de concentración 0-10 μM de compuesto, por duplicado (se preparan soluciones madre de DMSO a partir de una solución madre de compuesto inicial de 10 mM con diluciones seriadas 1:2,5 posteriores). Los valores de K_i se calculan a partir de los datos de velocidad inicial por regresión no lineal usando el paquete de software Prism (Prism 3,0, Graphpad Software, San Diego, CA).

Ejemplo 19: Ensayo de Inhibición de Aurora-A (Aurora-2)

Se seleccionan compuestos para su capacidad para inhibir Aurora-2 usando un ensayo de enzima acoplada a patrón (Fox et al., Protein Sci., (1998) 7, 2249). Los ensayos se realizan en una mezcla de Hepes 100 mM (pH 7,5), MgCl_2 10 mM, DTT 1 mM, NaCl 25 mM, fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 μM, 30 μg/ml de piruvato cinasa y 10 μg/ml de lactato deshidrogenasa. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo son ATP 400 μM (Sigma Chemicals) y péptido 570 μM (Kemptide, American Peptide, Sunnyvale, CA). Los ensayos se realizan a 30°C y en presencia de Aurora-2 40 nM.

Se prepara una solución madre tamponante de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente, con la excepción de Aurora-2 y el compuesto de ensayo de interés.

Se ponen 55 μl de la solución madre en una placa de 96 pocillos seguido de la adición de 2 μl

de solución madre de DMSO que contenía diluciones seriadas del compuesto de ensayo (típicamente partiendo de una concentración final de 7,5 μM). La placa se preincuba durante 10 minutos a 30°C y la reacción se inicia mediante la adición de 10 μl de Aurora-2. Las velocidades de reacción iniciales se determinan con un lector de placas Molecular Devices SpectraMax Plus durante un periodo de tiempo de 10 minutos. Los datos de CI_{50} y K_i se calculan a partir de un análisis de regresión no lineal usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3.0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.).

Ejemplo 20: Ensayo de Inhibición de c-Met

Se seleccionan compuestos para su capacidad para inhibir la actividad de cinasa c-Met usando un sistema de enzima acoplada a patrón (Fox et al., Protein Sci. 1998, 7, 2249). Las reacciones se realizan en una solución que contenía HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl_2 10 mM, NaCl 25 mM, NADH 300 μM , DTT 1 mM, y DMSO al 1,5%. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo son ATP 200 μM (Sigma Chemicals, St Louis, MO) y poliGluTyr 10 μM (Sigma Chemical Company, St. Louis). Las reacciones se realizan a 30°C y c-Met 80 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzima acoplada son fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 μM , 30 $\mu\text{g/ml}$ de piruvato cinasa y 10 $\mu\text{g/ml}$ de lactato deshidrogenasa.

Se prepara una solución madre tamponante de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente con la excepción de ATP y un compuesto de ensayo de la presente invención. La solución madre tamponante de ensayo (175 μl) se incubaba en una placa de 96 pocillos con 5 μl del compuesto de ensayo de la presente invención a concentraciones finales que variaban de 0,006 μM a 12,5 μM a 30°C durante 10 minutos. Típicamente, se realiza una valoración de 12 puntos preparando diluciones seriadas (de soluciones madre de compuesto 10 mM) con DMSO de los compuestos de ensayo de la presente invención en placas derivadas. La reacción se inicia mediante la adición de 20 μl de ATP (concentración final 200 μM). Las velocidades de reacción se obtienen usando un lector de placas Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) durante 10 minutos a 30°C. Los valores de K_i se determinan a partir de los datos de velocidad como una función de la concentración de inhibidor.

La Tabla 11 muestra datos de inhibición de enzima (K_i) para ciertos compuestos ejemplares. Los números de compuesto en la Tabla 11 corresponden a aquellos compuestos mostrados en la Tabla 5. En Tabla 11, "A" representa una K_i de menos de 0,5 μM , "B" representa una K_i de entre 0,5 y menos de 5,0 μM , y "C" representa una K_i de más de o igual a 5,0 μM para la enzima indicada.

Tabla 11: Datos Biológicos de Caracterización para los Compuestos Seleccionados

Comp. Nº (V-)	AurA	AurB	ITK	JAK3	Met	RLK
1				C		
2	B		B	C	B	
3			B	C	B	
4			B	C	B	
5			B	C	B	
6			B	B	B	
7			B	C	B	
8			B	C	B	
9			B	C	B	
10			B	C	B	
11			B	C	B	
12			B	C	B	
13			B	C	B	
14	B		B	C	B	
15			B	C	B	
16			B	C	B	
17			B	C	B	
18	A		A	C	A	
19			B	C	B	
20			B	C	B	
21			B	C	B	
22	B		B	C	A	
23			B	C	B	
24	B		B	C	B	
25			B	C	B	
26			B	C	B	
27			B	C	B	
28			B	C	B	
29			B	C	B	
30			B	C	B	
31			B	C	B	
32			B	C	B	
33	B		B	C	B	

34			B	C	B	
35			B	C	B	
36			B	C	B	
37			B	C	B	
38			B	C	B	
39			B	C	B	
40			B	C	B	
41			B	C	B	
42			B	C	B	
43			B	C	B	
44			B	C	B	
45			B	C	B	
46			B	C	B	
47			B	C	B	
48			B	C	B	
49			B	C	B	
50			B	C	A	
51	B		A	B	A	
52			B	C	B	
53			B	C	A	
54	B		B	C	A	
55	B		B	C	A	
56			B	C	B	
57	B		B	C	A	
58			B	C	A	
59			B	C	B	
60			B	B	A	
61			A	B	A	
62	B		A	B	A	
63	A		A	B	A	
64	A		A	B	A	
65	B		A	B	A	
66			B	B	A	
67	A		B	B	A	

68	A		A	B	A	
69			A	B	A	
70	A		A	B	A	
71	A		A	B	A	
72	A		A	B	A	
73	B		B	C	A	
74	B		A	B	A	
75	A		B	C	A	
76	A		A	B	A	
77			B	C	B	
78	A		A	B	A	
79	A		A	B	A	
80			A	C	A	
81	A		A	B	A	
82	B		A	C	A	
83	A		A	B	A	
84			A	B	A	
85	B		A	B	A	
86	B		B	C	A	
87	A		A	B	A	
88			A	B	A	
89	A		A	B	A	
90	A		A	B	A	
91			A	A	A	
92	A		A	B	A	
93	A		A	B	A	
94	B		A	C	A	
95			A	B	A	
96	B		B	C	A	
97	A		A	B	A	
98	A		A	B	A	
99			A	B	A	
100			B	C	A	
101	B		B	C	A	

102	B		B	C	A	
103			B	C	A	
104	B		B	C	A	
105			B	C	A	
106	B		B	C	A	
107	B			B	A	
108			B	C	A	
109			B	C	A	
110			A	B	A	
111			B	C	A	
112	B		B	C	A	
113			A	B	A	
114	B		B	C	A	
115	B		B	C	A	
116	B		B	C	A	
117			B	C	A	
118			B	C	A	
119			B	B	A	
120			A	B	A	
121			B	C	A7	
122			A	B	A	
123			B	C	A	
124	B		B	C	A	
125			B	C	A	
126			B	C	A	
127	B		B	C	A	
128			B	C	A	
129	A		A	B	A	
130	B		A	C	A	
131			B	B	B	
132	B	B	B	C	A	
133	A	B	B	B	A	
134	B	B	B	C	B	
135	B	B	B	C	B	

136			B	C	B	
137			B	C	B	
138			B	C	B	
139	B		B	C	A	
140			B	C	A	
141			B	C	A	
142			B	B	A	
143			B	C		
144			B	C	A	
145			A	C	A	
146	B		A	C	A	
147			B	C	B	
148			A	B	A	
149			B	B	A	
150			A	C	A	
151	B		A	C	A	
152	B		A	C	A	
153			A	B	A	
154	B		B	C	A	
155	B		A	B	A	
156	B		B	C	A	
157			A	C	A	
158			B	C	A	
159	B		A	B	A	
160	B		B	C	A	
161			B	C	A	
162			B	C	B	
163			B	C	A	
164			A	C	A	
165	A		A	C	A	
166	B		A	C	A	
167			B	C	A	
168			B	C	B	
169			A	C	A	

170			B	C	B	
171			B	C	A	
172			B	C	B	
173	B		A	B	A	
174			B	C	B	
175	B		B	B	A	
176	B		A	B	A	
177	A		A	B	A	
178	A	B	A	C	B	
179	A	A	A	A	A	
180	A		A	A	A	
181	A		A	A	A	
182	A		A	A	A	
183	A		A	B	A	
184	A		A	B	A	
185	A		A	A	A	
186			A	C	B	
187			B	C	A	
188	A		A	B	A	A
189	B		A	B	A	
190	B		A	B	A	
191	A		A	B	A	A
192	A		A			
193			A			
194	A		A	B	A	
195	A		A	B	A	B
196			A			
197			A	C	A	
198			B	C	B	
199			B	C	B	
200			B	C	B	
201			B	C	B	
202	B		A	C	A	B
203			A			

204	B		B	C	B	
205			B	C	B	
206	B		B	C	B	
207			B	C	B	
208	A		A	B	B	
209			A	C	B	
210			A			
211			B	C	B	
212	A		A	C	A	
213			B	C	B	
214	A		A	B	A	B
215	B		A	C	A	B
216	B		B	C	B	
217	A		A	B	A	A
218			B			
219	B		B	C	B	
220			B			
221	B		B	B	A	
222	A		A	B	A	B
223	B		A	B	A	B
224	A		A	N	A	
225	B		B	C	A	
226	B		A	C	A	
227	B		A	C	A	B
228	B		A	C	A	B
229	B		A	C	A	B
230	A		A	B	A	A
231	A		A	B	A	B
232	B		A	C	A	B
233	A		A	B	A	B
234	A		A	B	A	B
235			B	C	B	
236	A		A	B	A	B
237	B		A	B	A	

238	B		B	B	A	
239			B	C	B	
240			B	C	B	
241	A		A	A	A	
242	A		A	A	A	
243	A		A	A	A	
244	A		A	A	A	
245			B	C	A	
246			B	C	A	
247			B	C	A	
248			B	B	A	
249			B	B	A	
250			A	B	A	
251			B	C	A	
252			B	C	B	
253			B	C	B	
254			B	C	B	
255			B	C	B	
256			B	C	B	
257			B	C	B	
258			B	C	B	
259			B	C	B	
260			B	C	B	
261			B	C	B	
262			B	C	B	
263			B	C	B	
264			B	C	B	
265			B	C	B	
266			B	C	B	
267			B	C	B	
268			B	C	B	
269			B	C	B	
270			B	C	B	
271			B	C	B	

272			B	C	B	
273	B	B	B	B	A	
274	B	B	A	B	A	
275			B	C	B	
276	B		A	B	A	
277	B		B	B	A	
278	B		B	B	A	
279	A		A	A	A	
280	A		B	C	B	
281	B		B	B	A	
282			B	B	A	
283			B	B	B	
284			B	B	A	
285	B		B	B	A	
286	B		B	B	A	
287	B			B	A	
288			A	B	A	
289	B		B	B	A	
290	B		B	B	A	
291	B		B	B	A	
292			B	B	A	
293	B		B	B	A	
294	B		B	B	A	
295	B		B	B	A	
296			A	B	A	
297			B	B	A	
298			A	B	A	
299			A	A	A	
300			B	A	A	
301			B	C	B	
302			A	B	A	
303			B	B	B	
304			B	C	B	
305			B	C	B	

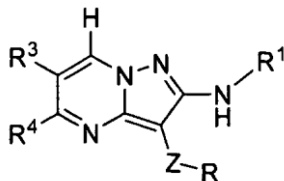
306			B	B	A	
307			B	B	A	
308			A	A	A	
309			B	A	A	
310			B	C	B	
311			B	C	A	
312			B	C	B	
313			B	C	B	
314			B	C	B	
315			B	C	B	
316			B	C	B	
317			B	C	B	
318			B	C	B	
319			B	C	A	
320			B	C	B	
321			B	C	B	
322			B	C	B	
323			B	C	B	
324			B	C	A	
325			B	C	B	
326			B	C	B	
327			B	C	B	
328			B	C	B	
329			B	C	A	
330			B	C	B	
331			B	C	B	
332			A	B	A	
333			A	B	A	
334			B	B	A	
335			B	B	A	
336			B	B	A	
337			A	A	A	
338			B	B	A	
339			A	A	A	

340			B	B	A	
341			B	B	B	
342			B	B	A	
343			B	B	B	

Aunque se han descrito numerosas realizaciones de la presente invención, es evidente que nuestros ejemplos básicos pueden alterarse proporcionando otras realizaciones que utilizan los compuestos y procedimientos de la presente invención. Por lo tanto, se entenderá que el alcance de la presente invención debe definirse mediante las reivindicaciones adjuntas, en lugar de por las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I':



5 Fórmula I'

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R es $-(C=Q)R^{2a}$, CN, o Y; en la que

Y es un anillo de heterociclilo, arilo o heteroarilo, monocíclico o bicíclico, de 5-10 miembros; cada Y está independiente y opcionalmente sustituido con 0-5 J^Y;

10 Q es O, NH, NR', o S:

R' es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de halo, alifático C₁₋₆, NO₂, NH₂, -N(alquil C₁₋₆), -N (alquil C₁₋₆)₂, SH, -S(alquil C₁₋₆), OH, -O(alquil C₁₋₆), -C(O)(alquil C₁₋₆), -C(O)NH₂, -C(O)N(alquil C₁₋₆), o -C(O)N (alquil C₁₋₆)₂;

15 R^{2a} es alifático C_{1-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 5-10 miembros, OR^5 , o $N(R^5)_2$; cada R^{2a} está independiente y opcionalmente sustituido con 0-5 J^{2a} ;

R¹ es H, -C(O)(alquil C₁₋₆), -C(O)O(alquil C₁₋₆), -C(O)NH₂, -C(O)N(alquil C₁₋₆), -C(O)N(alquil C₁₋₆)₂; o alifático C₁₋₆; cada R¹ está opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de halo, haloalquilo C₁₋₆, alifático C₁₋₆, NO₂, NH₂, -N (alquil C₁₋₆), -N(alquil C₁₋₆)₂, SH, -S(alquil C₁₋₆), OH, o -O(alquil C₁₋₆);

20 Z es un enlace o alifático C₁₋₆ en la que hasta dos unidades metileno de la cadena alifática están opcional e independientemente reemplazadas por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, en una disposición químicamente estable;

cada R³ y R⁴ es, independientemente, H, halógeno, alcoxi C₁₋₆, N(R⁵)₂, CN, NO₂, o U_m-V en la que m es 0 ó 1;

25 V es H, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalifático C₃₋₁₀, heterociclilo de 5-10 miembros, o alifático C₁₋₁₂ en la que hasta dos unidades metileno de la cadena de alquilideno están opcional e independientemente reemplazadas por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, en una disposición químicamente estable; V está opcionalmente sustituido con 0-4 R⁸;

U es alquilideno de cadena de C₁₋₁₂ en la que hasta dos unidades metileno de la cadena
30 están opcional e independientemente reemplazadas por -NH-, -NR⁵-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -
C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NR⁵-, -C(=N-CN), -NH-CO-, -NR⁵CO-, -NHC(O)O-, -
NR⁵C(O)O-, -SO₂NH-, -SO₂NR⁵-, -NHSO₂-, -NR⁵SO₂-, -NHC(O)NH-, -NR⁵C(O) NH-, -

NHC(O)NR⁵-, -NR⁵C(O)NR⁵-, -OC(O)NH-, -OC(O)NR⁵-, -NHNH-, -NHNH⁵-, -NR⁵NR⁵-, -NR⁵NH-, -NH₂SO₂NH-, -NR⁵SO₂NH-, -NH₂SO₂NR⁵-, -NR⁵SO₂NR⁵-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, o -POR⁵-; U está opcionalmente sustituido con 0-6 J^U;

5 R⁵ es haloalquilo C₁₋₄-, -C(O)COR⁶-, -C(O)R⁶-, -C(O)OR⁶-, -C(O)N(R⁶)₂-, -SO₂R⁶-, alquil C₀₋₆-heterociclilo, alquil C₀₋₆-heteroarilo, alquil C₀₋₆-arilo, alquil C₀₋₆-cicloalifático o alifático C₁₋₆ en la que hasta tres unidades metileno de la cadena alifática están opcional e independientemente reemplazadas por -NR"-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR"-, -NR"CO-, -NR"C(O)O-, -SO₂NR"-, -NR"SO₂-, -C(O)NR"NR"-, -NR"C(O)NR"-, -OC(O)NR"-, -NR"NR"-, -NR"SO₂NR"-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, o -POR"- en una disposición químicamente estable; cada R⁵ está independiente y opcionalmente sustituido con 0-5 J^{R5}; o dos grupos R⁵ tomados
10 junto con el átomo al que están enlazados, se unen opcionalmente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-10 miembros; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con 0-4 J';

15 R⁶ es H, alcoxi C₁₋₆-, haloalquilo C₁₋₄-, alquil C₀₋₆-heterociclilo, alquil C₀₋₆-heteroarilo, alquil C₀₋₆-arilo, alquil C₀₋₆-cicloalifático, o alifático C₁₋₆ en la que hasta dos unidades metileno de la cadena alifática están opcional e independientemente reemplazadas por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, en una disposición químicamente estable; cada R⁶ está independiente y opcionalmente sustituido con 0-5 J^{R6}; o dos grupos R⁶ tomados junto con el átomo al que están enlazados, se unen opcionalmente para formar un anillo carbocíclico o
20 heterocíclico de 5-10 miembros; en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con 0-4 J";

R⁸ es halógeno, haloalquilo C₁₋₄-, fenilo, heterociclilo de 5-8 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -OR⁶-, -N(R⁶)₂-, -SR⁶-, NO₂-, CN-, -COOR⁶-, -C(O)N(R⁶)₂-, -SO₂R⁶-, -SO₂N(R⁶)₂-, -NR⁶C(O)R⁶-, -C(O)R⁶-, -OC(O)R⁶-, -NR⁶C(O)O-R⁶-, -NR⁶SO₂-R⁶-, -C(O)NR⁶N(R⁶)₂-, -NR⁶C(O)N(R⁶)₂-, -OC(O)N(R⁶)₂-, -NR⁶N(R⁶)₂-, -NR⁶SO₂N(R⁶)₂ o alifático C₁₋₁₂-, en la que hasta tres
25 unidades metileno de la cadena alifática pueden estar opcionalmente interrumpidas con -C(O)R⁶-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-, -C(O)N(R⁶)-, -NR⁶CO(R⁶)-, -O-, -NR⁶-, o -S-; cada R⁸ está independiente y opcionalmente sustituido con 0-5 J^{R8};

30 cada J^Y-, J^{2a}-, J^U-, J^{R5}-, J^{R6}-, J^{R8}-, J'-, y J'' se selecciona independientemente entre N(R⁹)₂-, SR⁹-, OR⁹-, halo-, CN-, NO₂-, COOR⁹-, C(O)R⁹-, SO₂R⁹-, SOR⁹-, -X-CF₃-, -X-SH-, -X-OH-, haloalquilo C₁₋₄-, arilo C₆₋₁₀-, -X-(arilo C₆₋₁₀), heteroarilo de 5-10 miembros, -X-(heteroarilo de 5-10 miembros), cicloalifático C₃₋₁₀-, -X-(cicloalifático C₃₋₁₀), heterociclilo de 5-10 miembros, -X-(heterociclilo de 5-10 miembros), o X;

35 X es alifático C₁₋₁₂ en la que hasta dos unidades metileno de la cadena de alquilideno están opcional e independientemente reemplazadas por -NH-, -NR"-, -O-, -S-, -CO₂-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NR"-, -C(=N-CN), -NHCO-, -NR"CO-, -NHC(O)O-, -

NR⁹C(O)O-, -SO₂NH-, -SO₂NR⁹-, -NHSO₂-, -NR⁹SO₂-, -NHC(O)NH-, -NR⁹C(O)NH-, -NHC(O)NR⁹-, -NR⁹C(O)NR⁹-, -OC(O)NH-, -OC(O)NR⁹-, -NHNH-, -NHNR⁹-, -NR⁹NR⁹-, -NR⁹NH-, -NHSO₂NH-, -NR⁹SO₂NH-, -NHSO₂NR⁹-, -NR⁹SO₂NR⁹-, -SO-, -SO₂-, -PO-, -PO₂-, o -POR⁹-; en una disposición químicamente estable; en las que R⁹ es H o alifático C₁₋₆;

5 cada J^Y, J^{2a}, J^u, J^{R5}, J^{R6}, Jⁱ, y J^o está opcional e independientemente sustituido con 0-4 apariciones de N(R⁹)₂, SR⁹, OR⁹, halo, CN, NO₂, COOR⁹, C(O)R⁹, SO₂R⁹, SOR⁹, -X-CF₃, -X-SH, -X-OH, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, -X-(arilo C₆₋₁₀), heteroarilo de 5-10 miembros, -X-(heteroarilo de 5-10 miembros), cicloalifático C₃₋₁₀, -X-(cicloalifático C₃₋₁₀), heterociclilo de 5-10 miembros, -X-(heterociclilo de 5-10 miembros), o X;

10 R⁹ es H, alifático C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, -X-(arilo C₆₋₁₀), heteroarilo de 5-10 miembros, -X-(heteroarilo de 5-10 miembros), cicloalifático C₃₋₁₀, -X-(cicloalifático C₃₋₁₀), heterociclilo de 5-10 miembros, -X-(heterociclilo de 5-10 miembros) o X, o en las que dos R⁹, tomados junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclilo de 5-10 miembros, en la que dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de halo, CN, NO₂, -
15 COOH, -COO(alquil C₁₋₆), -C(O)H, SO₂H, SO₂(alquil C₁₋₆), haloalifático C₁₋₆, NH₂, -NH(alquil C₁₋₆), -N (alquil C₁₋₆)₂, SH, -S(alquil C₁₋₆), OH, -O(alquil C₁₋₆), -C(O)(alquil C₁₋₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquil C₁₋₆), -C(O)N(alquil C₁₋₆)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquil C₁₋₆), o -C(O)N(alquil C₁₋₆)₂, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, -X-(arilo C₆₋₁₀), heteroarilo de 5-10 miembros, -X-(heteroarilo de 5-10 miembros), cicloalifático C₃₋₁₀, -X-(cicloalifático C₃₋₁₀), heterociclilo de 5-10 miembros, -X-
20 (heterociclilo de 5-10 miembros), o X, con lo que se excluyen los siguientes compuestos:

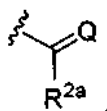
- 3-(2-amino-5-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)azo-4,6- dimetiltieno[2,3-b]piridina,
- 5-fenil-3-fenilazo-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilamina.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁴ es H y R³ es distinto de
25 H.

3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que Z es un enlace.

30 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R¹ es H.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R es



6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que Q es N u O.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que Q es N.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que Q es O.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-8, en el que R^{2a} es OR^5 , $N(R^5)_2$, o un heterociclilo de 5-8 miembros.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el heterociclilo de 5-8 miembros contiene 1-2 átomos de nitrógeno.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el heterociclilo de 5-8 miembros está opcionalmente sustituido con 0-4 apariciones de alifático C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , CN, halo, OH, O-(alifático C_{1-6}), NH_2 , NH(alifático C_{1-6}), N (alifático C_{1-6})₂, bencilo, $-CH_2$ -(piridilo), o $-CH_2$ -pirrolidinilo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^{2a} es $N(R^5)_2$.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R^5 es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre heterociclilo de 5-8 miembros, -(alquil C_{1-6})-(heterociclilo de 5-8 miembros), heteroarilo de 5-6 miembros -(alquil C_{1-6})-(heteroarilo de 5-6 miembros), fenilo, -(alquil C_{1-6})-(fenilo), cicloalifático C_{3-10} , -(alquil C_{1-6})-(cicloalifático C_{3-10}) y alifático C_{1-6} , en el que hasta tres unidades metileno de la cadena alifática están opcional e independientemente reemplazadas por $-NR''$ -, $-O$ -, o $-S$ - en una disposición químicamente estable.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que R^5 es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, $-CH_2$ -(heteroarilo de 5-6 miembros), fenilo, bencilo, y alifático C_{1-6} , en el que hasta una unidad metileno de la cadena alifática está opcional e independientemente reemplazada por $-NR''$ -, $-O$ -, o $-S$ -, en una disposición químicamente estable.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que J^{R5} es halo, CN, haloalquilo

C₁₋₄, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, bencilo, heterociclilo de 5-8 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, CH₂-(heteroarilo de 5-6 miembros), CH₂-(heterociclilo de 5-8 miembros), y alifático C₁₋₆, en el que hasta dos unidades metileno de la cadena de alquilideno están opcional e independientemente reemplazadas por -NR⁵-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO-, o -SO₂-, en una disposición químicamente estable.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que J^{R5} es halo, CN, fenilo, bencilo, CH₂-(piridilo), CH₂-(pirrolidinilo), o alifático C₁₋₆, en el que hasta dos unidades metileno de la cadena de alquilideno están opcional e independientemente reemplazadas por -NR⁵-, -O-, o -S-.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es Y.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que Y es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que Y es un heteroarilo de 5-6 miembros o un heterociclilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en el que Y es un anillo de piridina opcionalmente sustituido con 0-4 J^Y.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que Y es un anillo de 2-piridina opcionalmente sustituido con 0-4 J^Y.

22. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17-21, en el que J^Y es halo, CN, NO₂, haloalifático C₁₋₆, fenilo, bencilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alquil C₁₋₆-(heteroarilo de 5-6 miembros), cicloalifático C₃₋₁₀, (alquil C₁₋₆)-(cicloalifático C₃₋₁₀), heterociclilo de 5-8 miembros, alquil C₁₋₆-(heterociclilo de 5-8 miembros), o alifático C₁₋₁₂, en el que hasta dos unidades metileno de la cadena de alquilideno están opcional e independientemente reemplazadas por -NR-, -O-, -S-, -C(O)-, -SO-, o -SO₂-, en una disposición químicamente estable.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en el que J^Y es halo, CN, NO₂, CF₃, alifático C₁₋₆, fenilo, bencilo, -O-bencilo, piperidinilo, pirrolidinilo, -NR(alquil C₁₋₆), -O(alquil C₁₋₆),

-S(alquil C₁₋₆), OH, SH, o NH₂.

24. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que cada R³ y R⁴ es, independientemente, U_m-V.

5

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en el que V es H, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalifático C₃₋₁₀, o heterociclilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 0-4 R⁸.

10 26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en el que V es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, o heterociclilo de 5-8 miembros.

15 27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en el que V es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o morfolinilo.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en el que V es fenilo opcionalmente sustituido.

20

29. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que R³ es U_m-V; m es 1, y U es alifático C₁₋₆, en el que hasta dos unidades metileno de la cadena alifática están opcional e independientemente reemplazadas por -C(O)-, -C(O)NR⁵-, o -C(O)O-.

25 30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en el que U es -C(O)NR⁵-.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en el que V es fenilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido.

30 32. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en el que m es cero y V es arilo o heteroarilo.

35 33. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en el que R⁸ es halógeno, haloalquilo C₁₋₄, fenilo, heterociclilo de 5-8 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -OR⁶, -N(R⁶)₂, -SR⁶, NO₂, CN, -COOR⁶, -C(O)N(R⁶)₂, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁶)₂, -

$\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2-\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{N}(\text{R}^6)_2$, o alifático C_{1-12} , en el que hasta tres unidades metileno de la cadena alifática pueden estar opcionalmente interrumpidas con $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{NR}^6\text{CO}(\text{R}^6)-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^6-$, o $-\text{S}-$.

5 34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, en el que R^8 es $-\text{OR}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, o heterociclilo de 5-7 miembros.

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en el que R^8 es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$ o $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$.

10 36. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en el que R^6 es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre heterociclilo de 5-8 miembros, - (alquil C_{1-6})-(heterociclilo de 5-8 miembros), bencilo, -(alquil C_{1-6})-(heteroarilo de 5-8 miembros), y alifático C_{1-6} , en el que hasta dos unidades metileno de la cadena alifática están opcional e
15 independientemente reemplazadas por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, en una disposición químicamente estable.

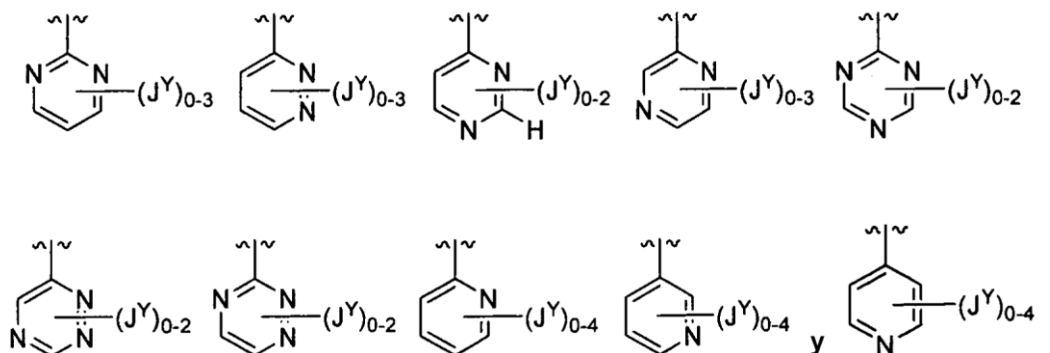
37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 36, en el que R^6 es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre un heterociclilo de 5-8 miembros y alifático C_{1-6} , en
20 el que hasta dos unidades metileno de la cadena alifática están opcional e independientemente reemplazadas por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, en una disposición químicamente estable.

38. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-37, en el que $\text{J}^{\text{R}6}$
25 se selecciona entre alquilo C_{1-6} , halo, CN, OH, $-\text{O}$ (alquil C_{1-6}), NH_2 , $-\text{N}$ (alquil C_{1-6}), y $-\text{N}$ (alquil C_{1-6})₂.

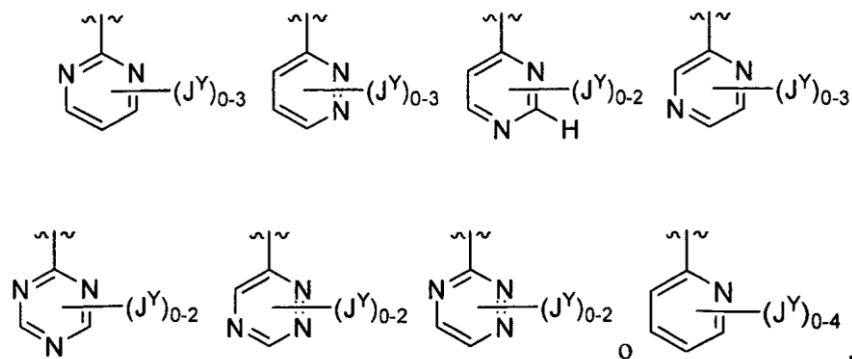
39. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-38, en el que J''
30 se selecciona entre alifático C_{1-6} , halo, CN, OH, $-\text{O}$ (alquil C_{1-6}), NH_2 , $-\text{N}$ (alquil C_{1-6}), $-\text{N}$ (alquil C_{1-6})₂, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (alquil C_{1-6}), heteroarilo de 5-6 miembros, $-\text{CH}_2$ -(heteroarilo de 5-6 miembros), heterociclilo de 5-6 miembros, $-\text{CH}_2$ -(heterociclilo de 5-6 miembros), y alifático C_{1-6} , en el que dos unidades metileno de la cadena alifática están opcional e independientemente reemplazadas por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, en una disposición químicamente estable.

35

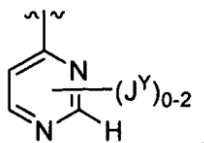
40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z es un enlace y R se selecciona entre



5 41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, en el que R se selecciona entre



42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 41, en el que R es



10

43. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 40-42, en el que J^Y se selecciona entre -X-(arilo C_{6-10}), -X-(heteroarilo de 5-10 miembros), -X-(cicloalifático C_{3-10}), -X-(heterociclilo de 5-10 miembros), o X.

15 44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 43, en el que X es alifático C_{1-12} , en el que hasta dos unidades metileno de la cadena de alquilideno están opcional e independientemente reemplazadas por -NR⁻, -O-, -S-, -C(O)-, -SO-, o -SO₂-.

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en el que X es alifático C_{1-12} , en el

que hasta una unidad metileno está opcional e independientemente reemplazada por -NR"-.

46. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 44 o 45, en el que al menos un -NR"- está unido directamente a R.

5

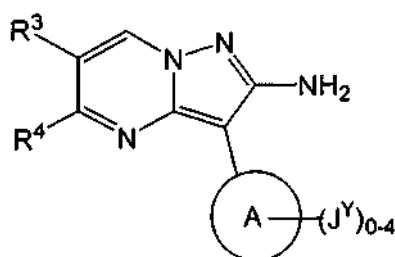
47. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 40-46, en el que J^Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalifático C₃₋₁₀, y heterociclilo de 5-10 miembros.

10 48. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 40-46, en el que J^Y es halo, CN, NO₂, CF₃, OR", SR", o N(R")₂.

15 49. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 40-46, en el que R está sustituido con 2 apariciones de J^Y en la que un J^Y se selecciona entre -X-(arilo C₆₋₁₀), -X-(heteroarilo de 5-10 miembros), -X-(cicloalifático C₃₋₁₀), -X-(heterociclilo de 5-10 miembros), o X y el otro J^Y se selecciona entre H, halo, CN, NO₂, CF₃, OR", SR", N(R")₂, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalifático C₃₋₁₀, o heterociclilo de 5-10 miembros.

20 50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 49, en el que R está sustituido con 2 apariciones de J^Y en la que un J^Y se selecciona entre X y el otro J^Y se selecciona entre H, halo, CN, NO₂, CF₃, OR", SR", o N(R")₂.

51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de fórmula II:



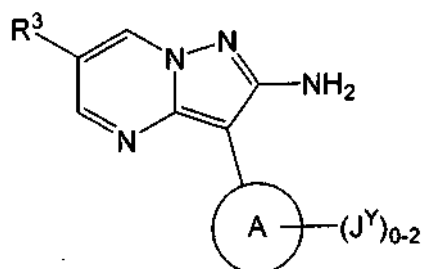
II

25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el Anillo A es Y.

52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 51, en el que R⁴ es H y R³ es distinto de H.

53. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 52, en el que dicho compuesto es de fórmula III:

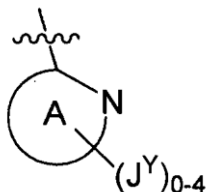


III

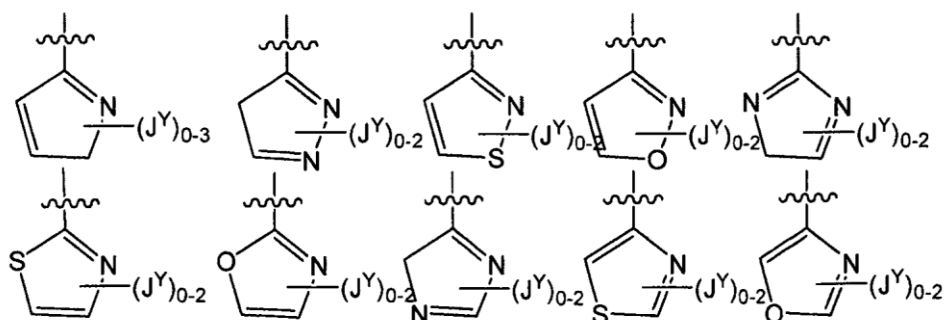
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

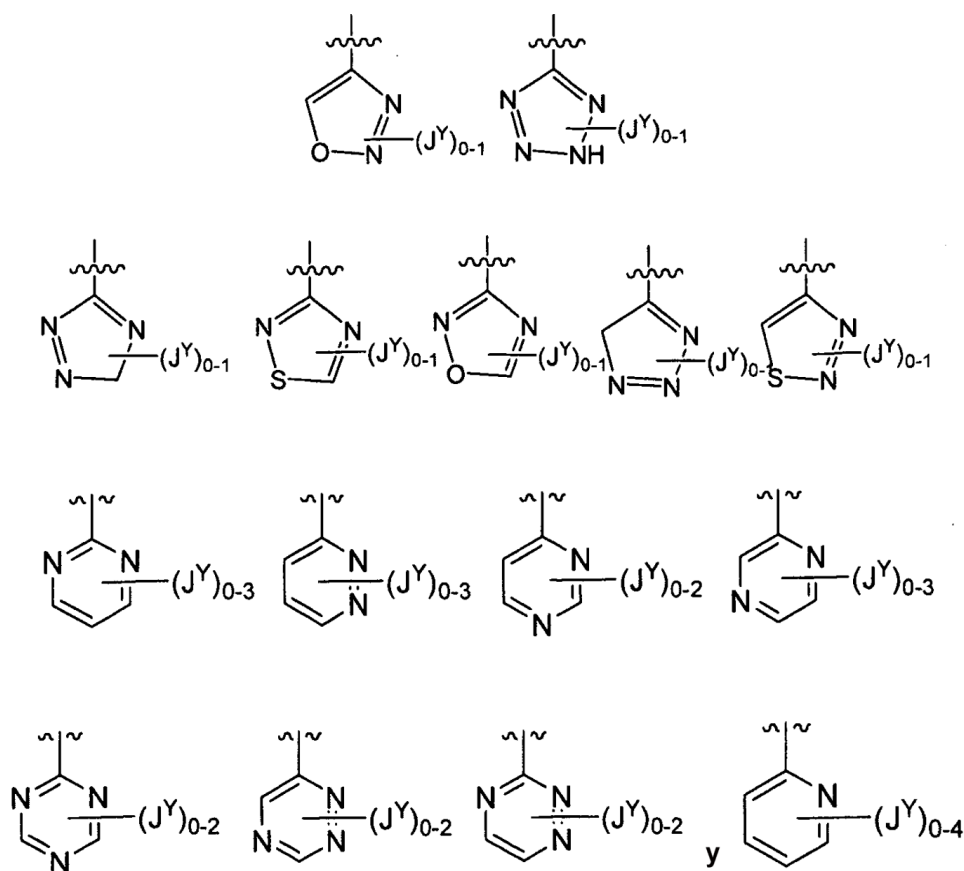
- 5 R^3 es halógeno, alifático C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $N(R^5)_2$, CN, NO_2 , o U_{m-V} ;
el Anillo A es un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-8 miembros.

54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53, en el que el Anillo A tiene la fórmula

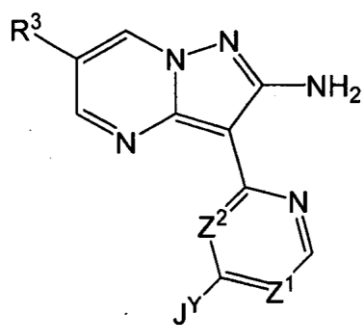


- 10 55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 54, en el que el Anillo A tiene una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en:





56. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 55, en el que dicho compuesto es de fórmula IV:



IV

5

en la que cada de Z^1 y Z^2 es CH o N.

57. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en el que Z^2 es CH.

10

58. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 57, en el que Z^1 es N.

59. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 51-58, en el que R^3 es alifático C_{1-6} .

5 60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 59, en el que R^3 es alquilo C_{1-3} .

61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en el que J^Y es $-N(R^9)_2$ opcionalmente sustituido.

10 62. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 61, en el que J^Y es $-NHR^9$ opcionalmente sustituido.

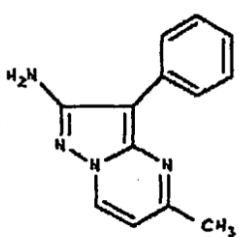
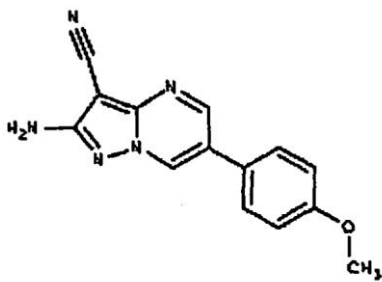
63. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 60, en el que J^Y es $-N(R^9)_2$ opcionalmente sustituido, en el que dichos dos R^9 forman un heterociclilo de 5-8 miembros.

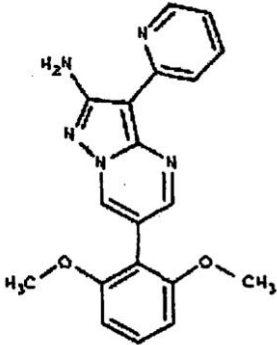
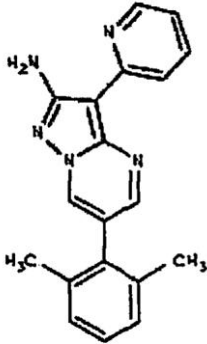
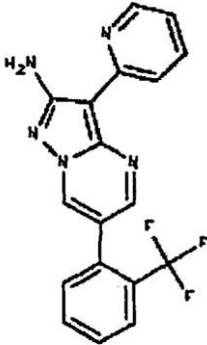
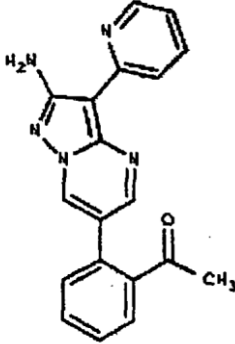
15

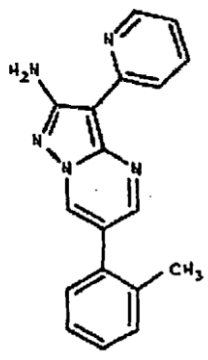
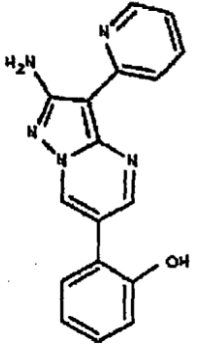
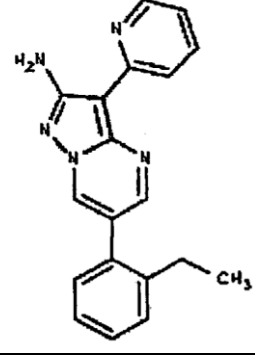
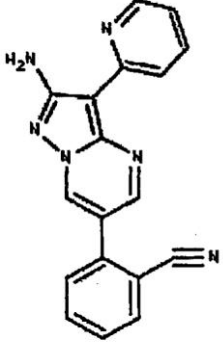
64. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de la Tabla 5:

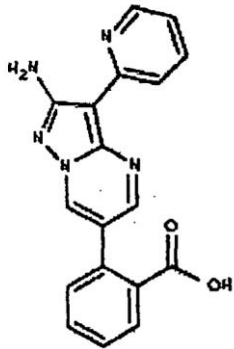
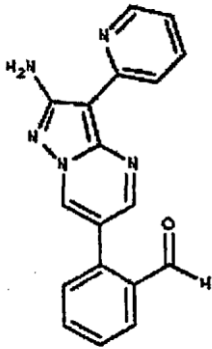
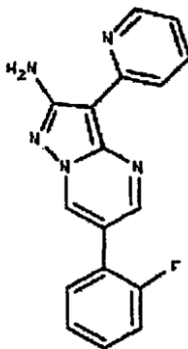
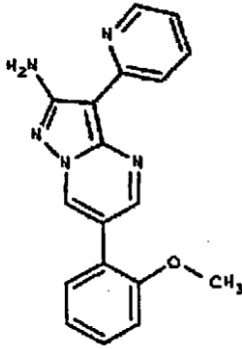
Tabla 5

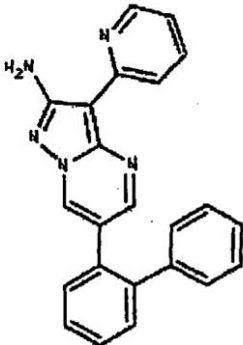
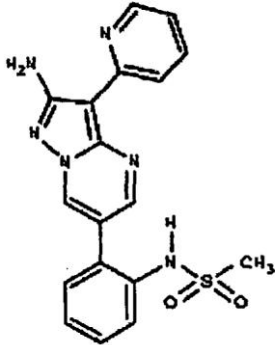
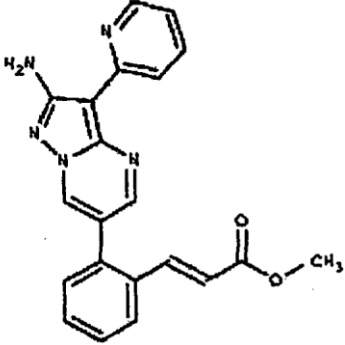
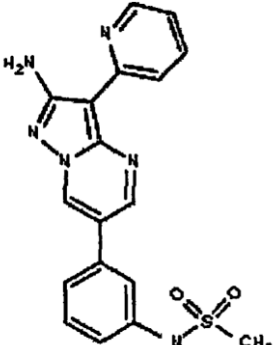
20

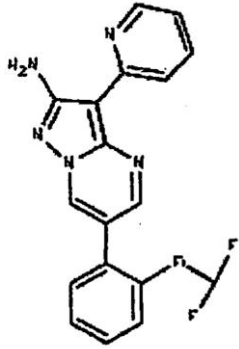
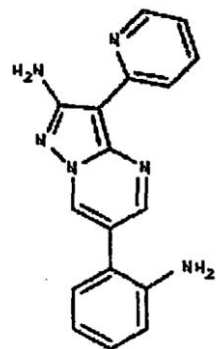
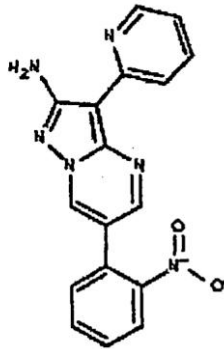
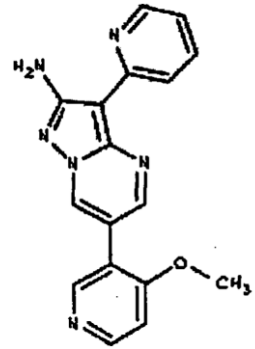
Compuesto N° (V-)	Compuesto
1	
2	

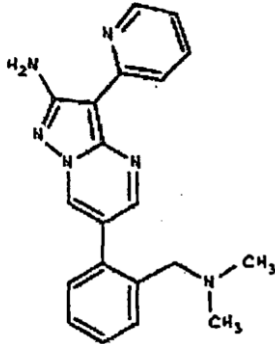
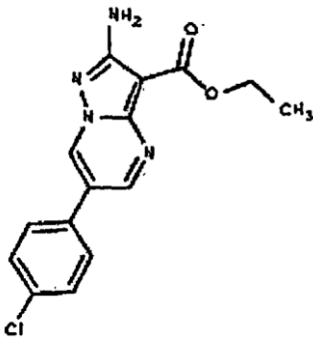
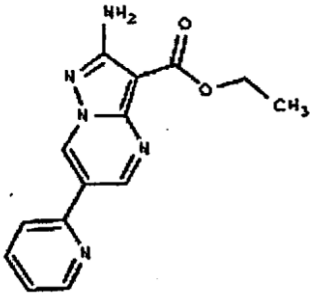
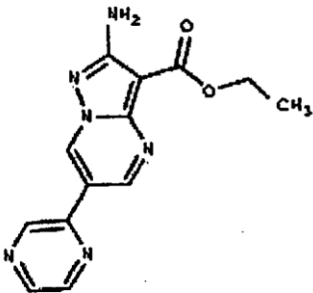
Compuesto N° (V-)	Compuesto
3	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c3cc(OC)c(OC)cc3c4ccncc4</chem>
4	 <chem>Cc1cc(C)c(c2cc3c(c1)cnc3c4ccncc24)N</chem>
5	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c3cc(C(F)(F)F)c4ccccc34c4ccncc4</chem>
6	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1C2=CNC3=C2N=CN3C4=CC=CC=C4)c5ccncc5</chem>

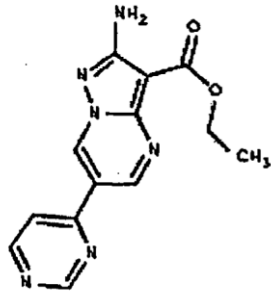
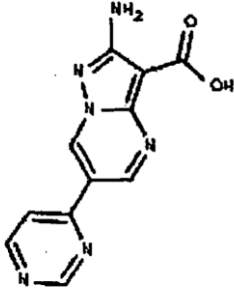
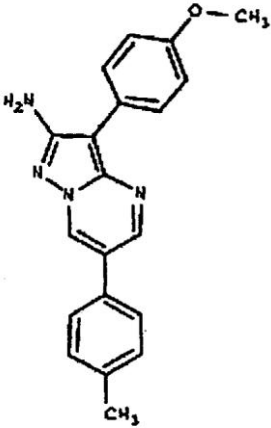
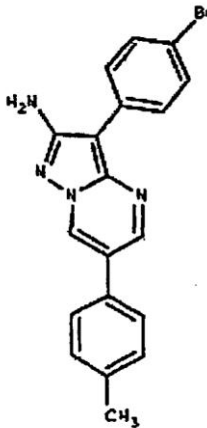
Compuesto N° (V-)	Compuesto
7	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(C)cc1</chem>
8	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(O)cc1</chem>
9	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(CC)cc1</chem>
10	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(C#N)cc1</chem>

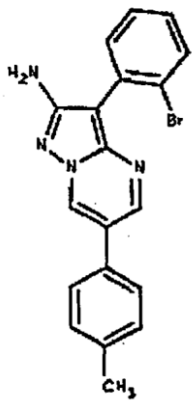
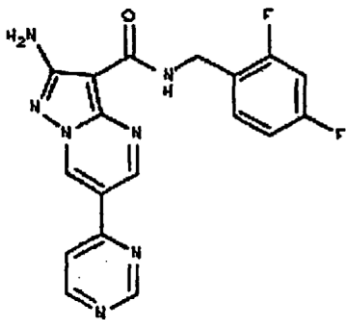
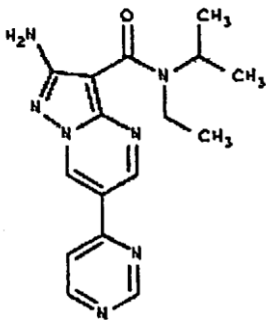
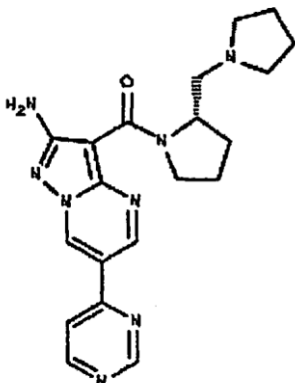
Compuesto N° (V-)	Compuesto
11	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CC=CC=C3C(=O)O</chem>
12	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CC=CC=C3C=O</chem>
13	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CC=C(F)C=C3</chem>
14	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CC=C(OC)C=C3</chem>

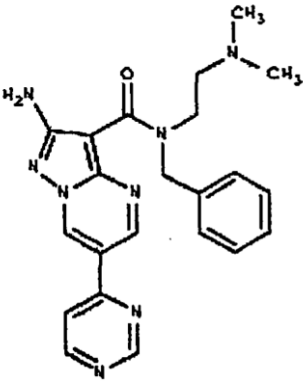
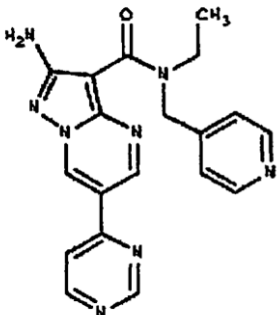
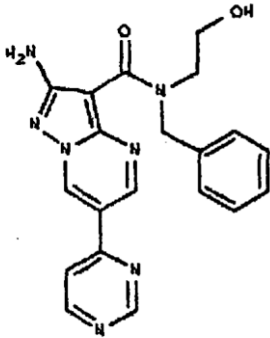
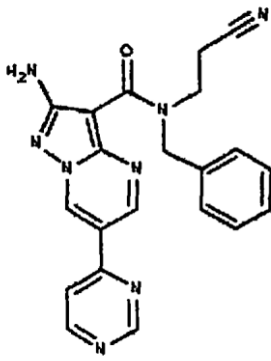
Compuesto N° (V-)	Compuesto
15	
16	
17	
18	

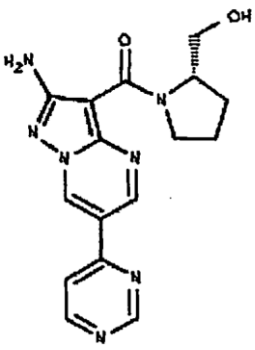
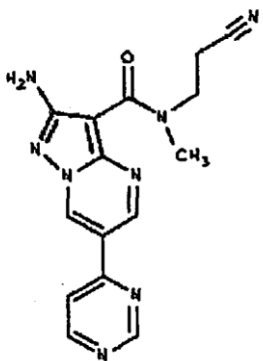
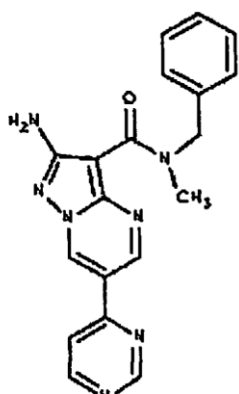
Compuesto N° (V-)	Compuesto
19	
20	
21	
22	

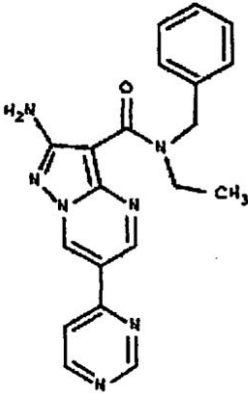
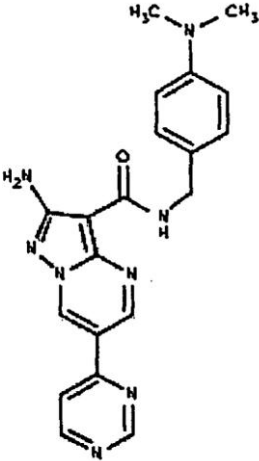
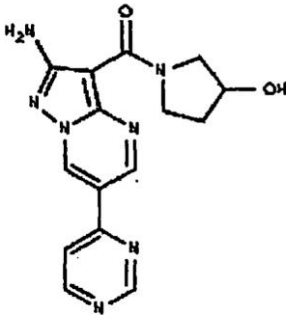
Compuesto N° (V-)	Compuesto
23	
24	
25	
26	

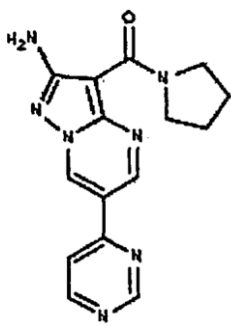
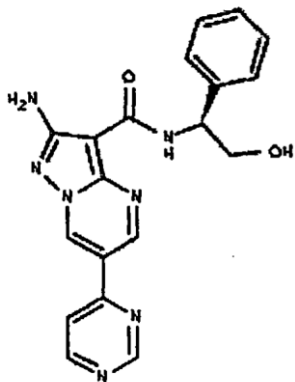
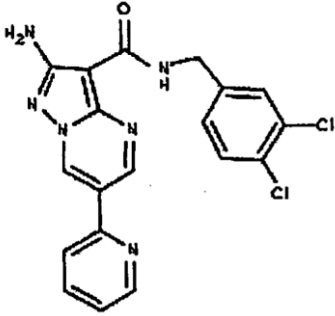
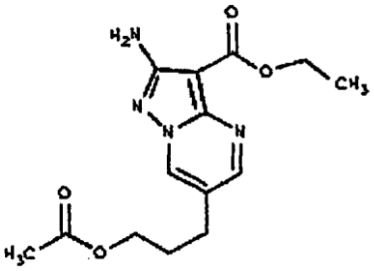
Compuesto N° (V-)	Compuesto
27	 <chem>CCOC(=O)c1c(N)c2nc3cc(C4=CC=CC=N4)nc3n21</chem>
28	 <chem>OC(=O)c1c(N)c2nc3cc(C4=CC=CC=N4)nc3n21</chem>
29	 <chem>COc1ccc(cc1)c2c(N)c3nc4cc(C5=CC=C(C)C5)nc4n32</chem>
30	 <chem>Cc1ccc(cc1)c2c(N)c3nc4cc(Br)cc4n32</chem>

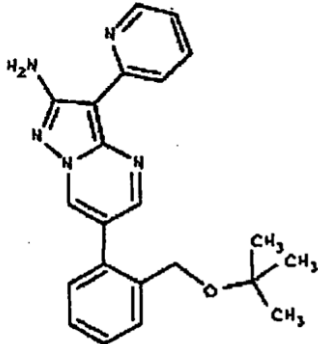
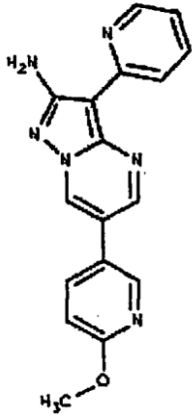
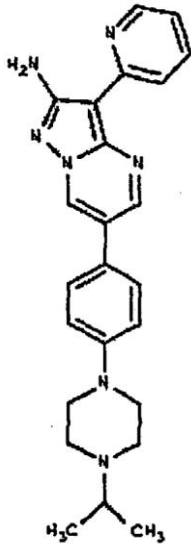
Compuesto N° (V-)	Compuesto
31	 <chem>Nc1nc2nc(Cc3ccc(C)cc3)nc2c1-c4ccccc4Br</chem>
32	 <chem>Nc1nc2nc(Cc3ccncc3)nc2c1C(=O)NCc4cc(F)cc(F)c4</chem>
33	 <chem>Nc1nc2nc(Cc3ccncc3)nc2c1C(=O)N[C@@H](C)C</chem>
34	 <chem>Nc1nc2nc(Cc3ccncc3)nc2c1C(=O)N[C@@H]1CCCC1CN2CCCC2</chem>

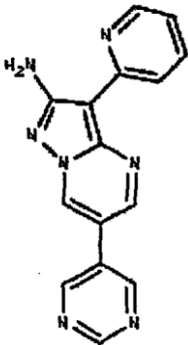
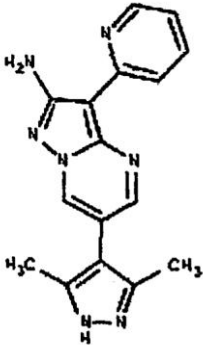
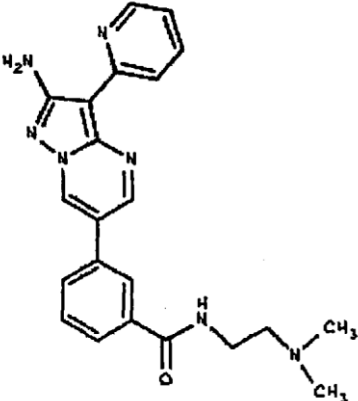
Compuesto N° (V-)	Compuesto
35	
36	
37	
38	

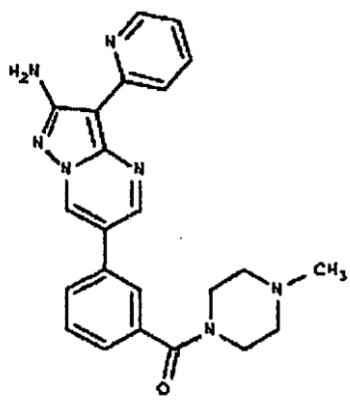
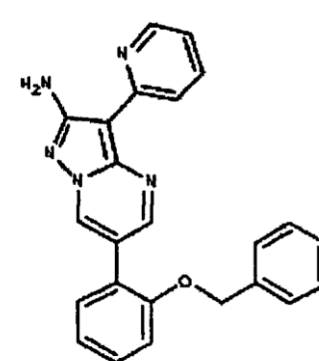
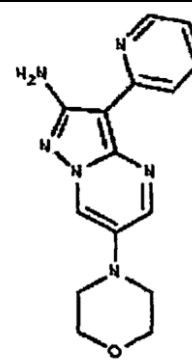
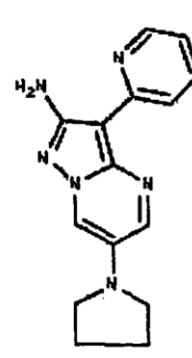
Compuesto N° (V-)	Compuesto
39	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c3cc4ccncc4cc3)C(=O)N[C@H]1CCCC1</chem>
40	 <chem>CN(C)C(=O)c1nc2c(ncn2c3cc4ccncc4cc3)N</chem>
41	 <chem>CN(C)C(=O)c1nc2c(ncn2c3cc4ccncc4cc3)N</chem>

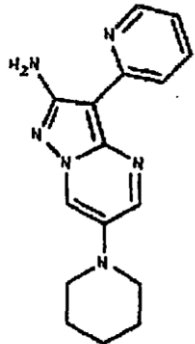
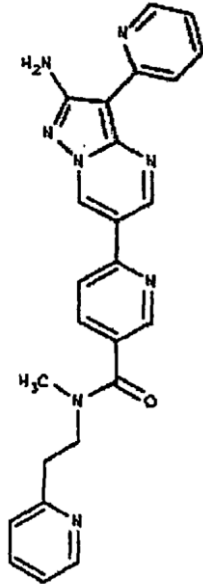
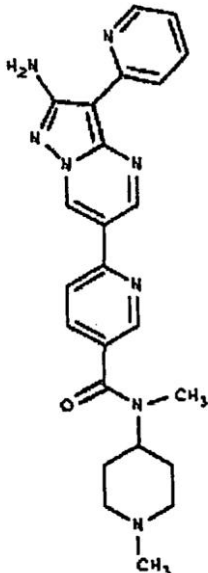
Compuesto N° (V-)	Compuesto
42	
43	
44	

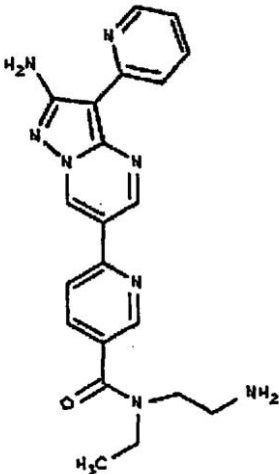
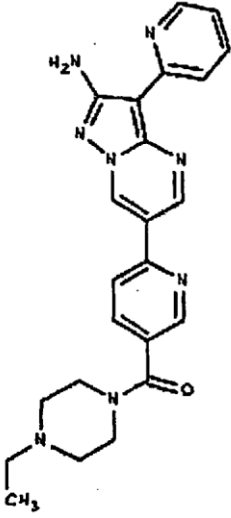
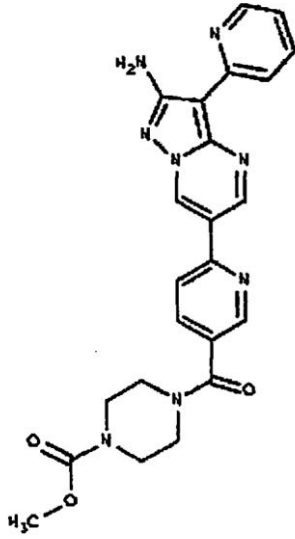
Compuesto N° (V-)	Compuesto
45	
46	
47	
48	

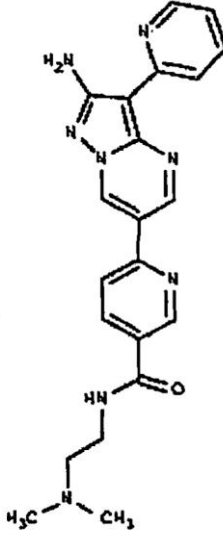
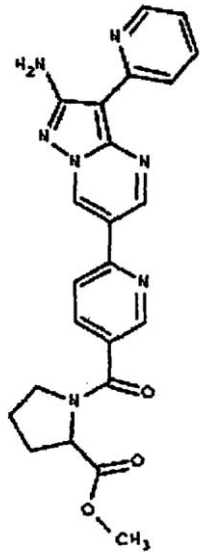
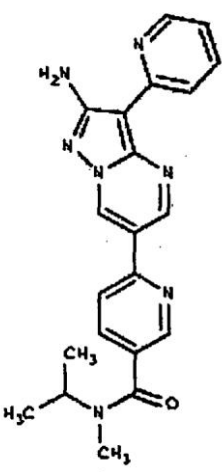
Compuesto N° (V-)	Compuesto
49	 <chem>CC(C)(C)OCc1ccccc1-c2cc3nc4c(n2)c5cccnc5n4</chem>
50	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(n2)c5cccnc5n4</chem>
51	 <chem>CC(C)N1CCN(CC1)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(n3)c6cccnc6n5</chem>

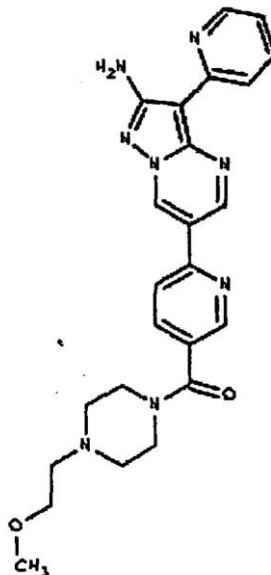
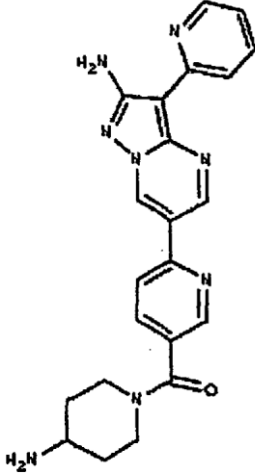
Compuesto N° (V-)	Compuesto
52	
53	
54	

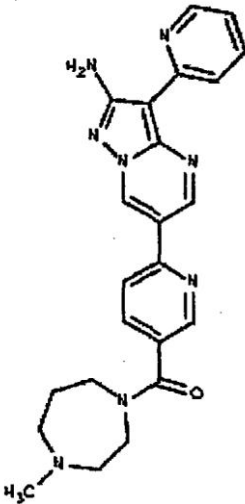
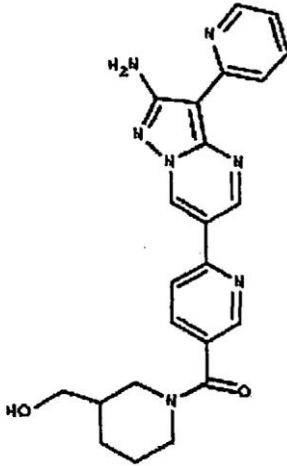
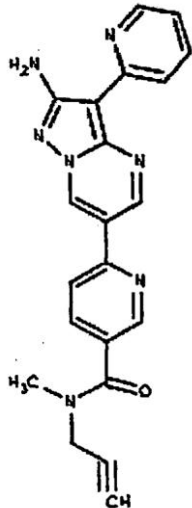
Compuesto N° (V-)	Compuesto
55	 <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)c2ccccc2C3=CN=C(C=C3)c4nc5c(n4)nc(N)c5c6ccncc6</chem>
56	 <chem>c1ccccc1COc2ccccc2C3=CN=C(C=C3)c4nc5c(n4)nc(N)c5c6ccncc6</chem>
57	 <chem>C1CCN(C1)c2ccccc2C3=CN=C(C=C3)c4nc5c(n4)nc(N)c5c6ccncc6</chem>
58	 <chem>c1ccccc1C2=CN=C(C=C2)c3nc4c(n3)nc(N)c4c5ccncc5</chem>

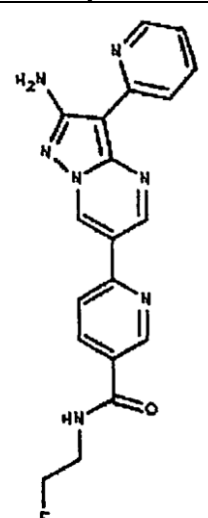
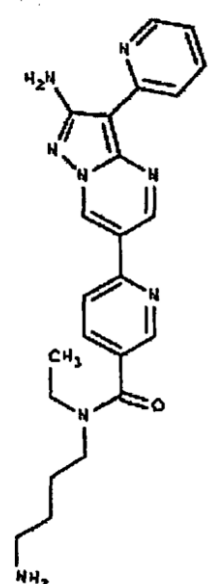
Compuesto N° (V-)	Compuesto
59	
60	
61	

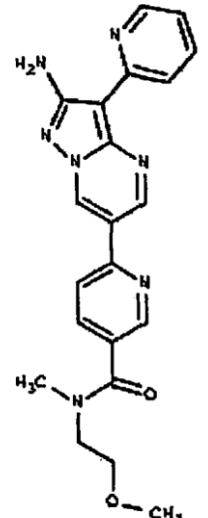
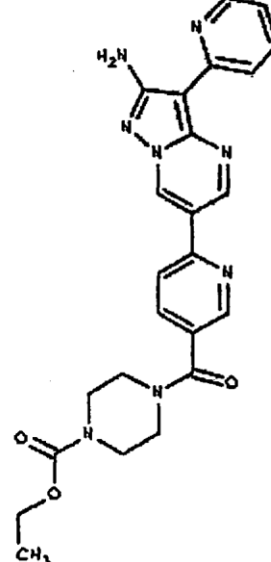
Compuesto N° (V-)	Compuesto
62	 <chem>CCN(CC)C(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn3c2c4N)C5=CC=CC=C5N</chem>
63	 <chem>CCN1CCCN(C1)C(=O)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn4c3c5N)C6=CC=CC=C6N</chem>
64	 <chem>COC(=O)N1CCCN(C1)C(=O)c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn4c3c5N)C6=CC=CC=C6N</chem>

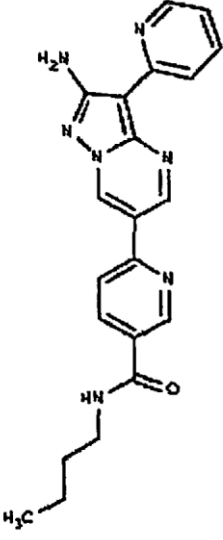
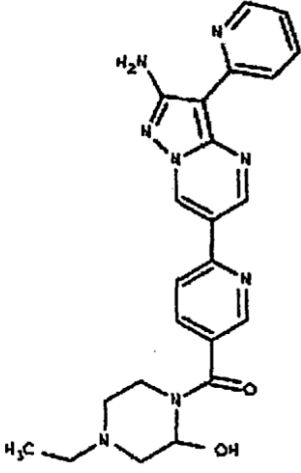
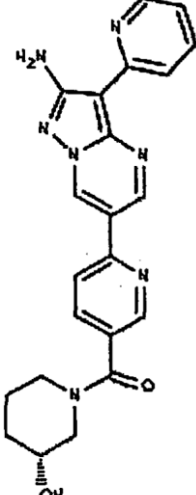
Compuesto N° (V-)	Compuesto
65	 <chem>CCN(C)CCNC(=O)c1ccc(cc1-c2cc3nc4c(c3n2)c5ccccc5n4)nc6ccccc6n</chem>
66	 <chem>COC(=O)C1CCCN1C(=O)c2ccc(cc2-c3cc4nc5c(c4n3)c6ccccc6n5)nc7ccccc7n</chem>
67	 <chem>CC(C)N(C)C(=O)c1ccc(cc1-c2cc3nc4c(c3n2)c5ccccc5n4)nc6ccccc6n</chem>

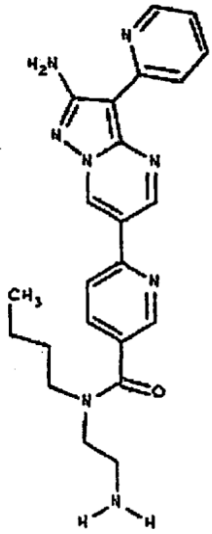
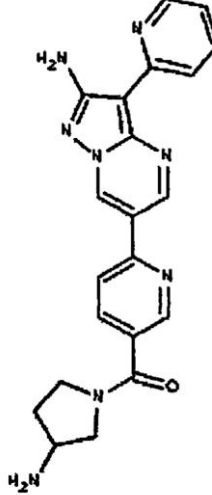
Compuesto N° (V-)	Compuesto
68	 <chem>COCCN1CCN(C1)C(=O)c2ccncc2-c3ccncc3-c4nc5c(ncn4)c6ccncc65</chem>
69	 <chem>Nc1ccncc1-c2ccncc2-c3ccncc3-c4c5ccncc5n4C(=O)N6CCCCC6</chem>

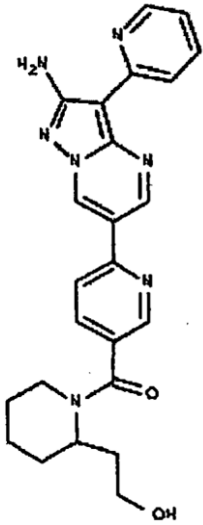
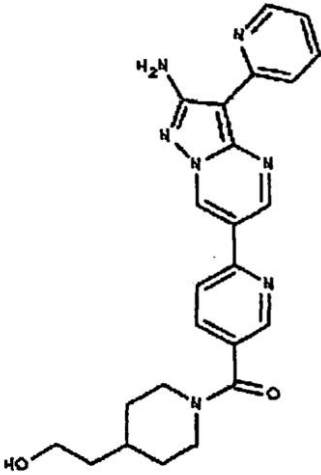
Compuesto N° (V-)	Compuesto
70	 <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)c2ccncc2c3cc4c(cnn3)c5ccccc5N</chem>
71	 <chem>OC1CCN(CC1)C(=O)c2ccncc2c3cc4c(cnn3)c5ccccc5N</chem>
72	 <chem>CN(C)CC#CC(=O)c1ccncc1c2cc3c(cnn2)c4ccccc4N</chem>

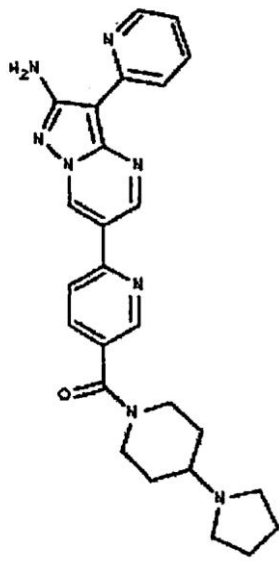
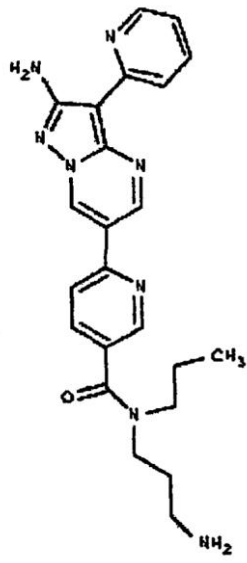
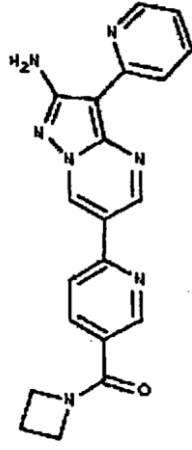
Compuesto N° (V-)	Compuesto
73	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4cccnc4NCFF</chem>
74	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4cccnc4NCNCCCN</chem>

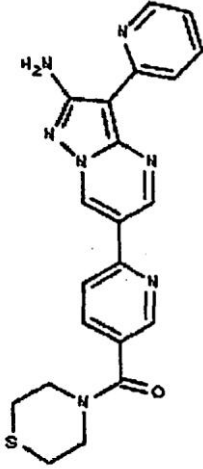
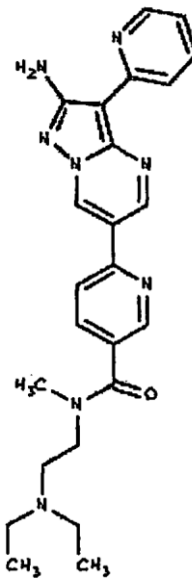
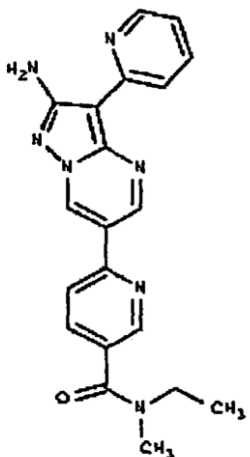
Compuesto N° (V-)	Compuesto
75	 <p>Chemical structure of compound 75: A 1,2,3,4,5,6-hexamethyl-1H-pyrimidin-2-amine derivative. The pyrimidine ring is substituted at position 2 with an amino group (H₂N), at position 4 with a phenyl ring, and at position 6 with a 4-(methoxycarbonyl)pyridin-2-yl group. The methoxycarbonyl group is represented as H₃C-N-CH₂-CH₂-O-CH₃.</p>
76	 <p>Chemical structure of compound 76: A 1,2,3,4,5,6-hexamethyl-1H-pyrimidin-2-amine derivative. The pyrimidine ring is substituted at position 2 with an amino group (H₂N), at position 4 with a phenyl ring, and at position 6 with a 4-(piperidin-1-yl)pyridin-2-yl group. The piperidine ring is substituted at position 1 with a carbonyl group, which is further substituted with a methoxycarbonyl group (O-CH₂-CH₃).</p>

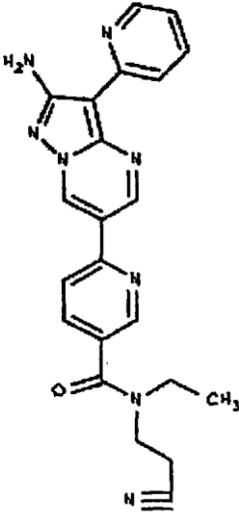
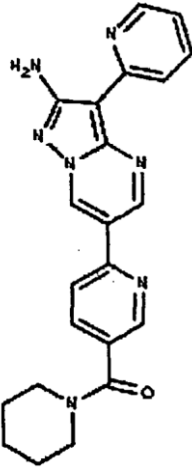
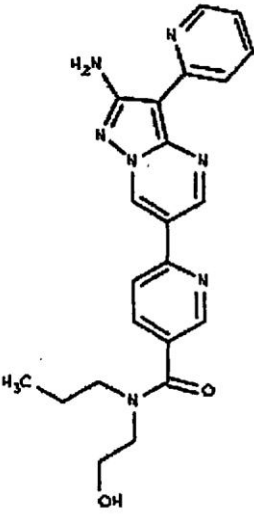
Compuesto N° (V-)	Compuesto
77	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2c4cccnc4NC(=O)CCCCN</chem>
78	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2c4cccnc4NC(=O)C1CCN(CC1)CC</chem>
79	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2c4cccnc4NC(=O)N1CC[C@H](O)CC1</chem>

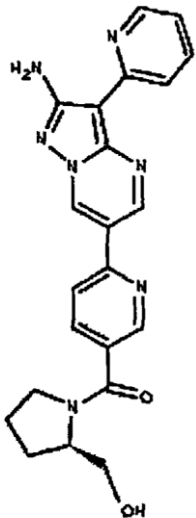
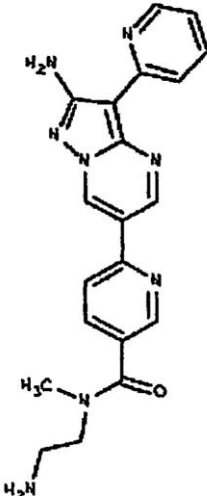
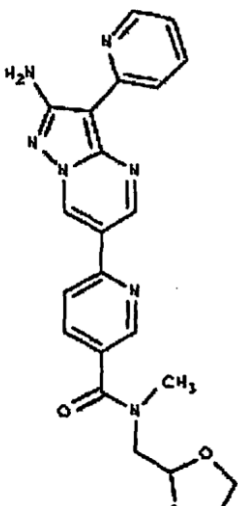
Compuesto N° (V-)	Compuesto
80	 <p>Chemical structure of compound 80: A pyrazolo[1,5-a]pyridine core substituted with a phenyl ring at position 4, an amino group at position 7, and a 4-(3-aminopropyl)-2-methylphenyl group at position 5.</p>
81	 <p>Chemical structure of compound 81: A pyrazolo[1,5-a]pyridine core substituted with a phenyl ring at position 4, an amino group at position 7, and a 4-(aminomethyl)phenyl group at position 5.</p>

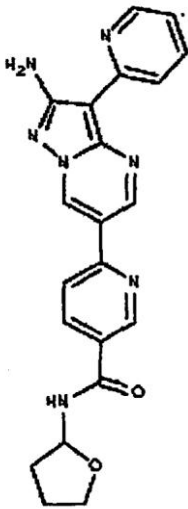
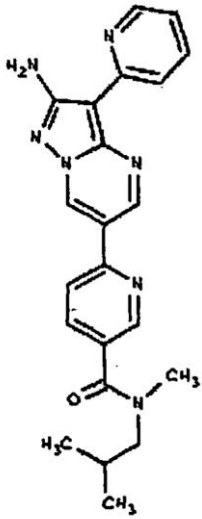
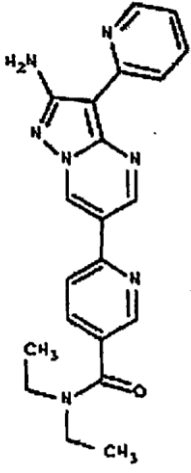
Compuesto N° (V-)	Compuesto
82	 <p>Chemical structure of compound 82: A 4-((4-((2-((4-aminophenyl)pyrazol-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)butyl)piperidin-1-yl)pyridine-2-carboxamide. The structure features a central pyridine ring substituted at the 2-position with a carboxamide group attached to a piperidine ring (which has a 4-hydroxybutyl group at the 1-position) and at the 4-position with a pyrazole ring (which has a 4-aminophenyl group at the 5-position).</p>
83	 <p>Chemical structure of compound 83: A 4-((4-((2-((4-aminophenyl)pyrazol-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)pyridine-2-carboxamide. The structure features a central pyridine ring substituted at the 2-position with a carboxamide group attached to a piperidine ring (which has a 4-hydroxybutyl group at the 1-position) and at the 4-position with a pyrazole ring (which has a 4-aminophenyl group at the 5-position).</p>

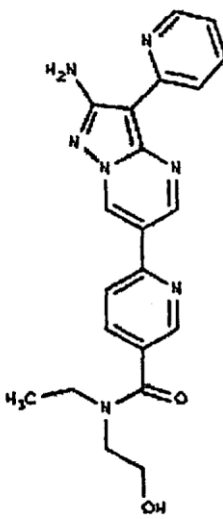
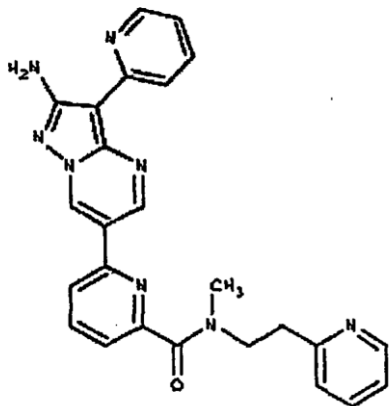
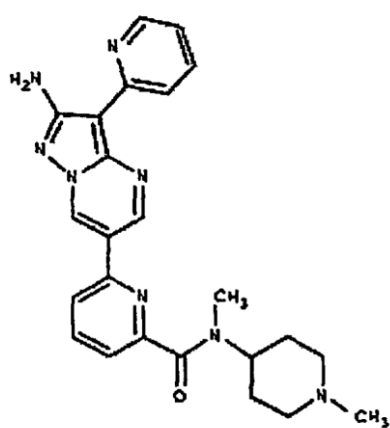
Compuesto N° (V-)	Compuesto
84	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccc(cc4)C(=O)N5CCCN(C5)C6CCCC6</chem>
85	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccc(cc4)C(=O)N(CCC)CCN</chem>
86	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccc(cc4)C(=O)N5CCCC5</chem>

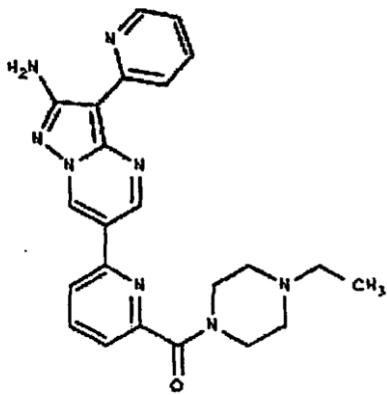
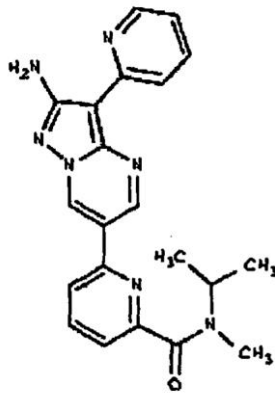
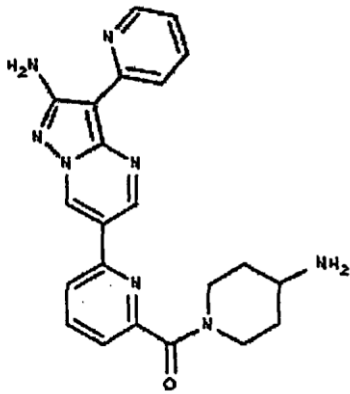
Compuesto N° (V-)	Compuesto
87	 <chem>NC(=O)N1CCSCC1c2ccc(cc2)c3ccncc3c4cc(ccc4N)c5ccncc5</chem>
88	 <chem>CN(C)C(=O)N(C)CCN(C)CCc1ccc(cc1)c2ccncc2c3cc(ccc3N)c4ccncc4</chem>
89	 <chem>CCN(C)C(=O)N(C)CCc1ccc(cc1)c2ccncc2c3cc(ccc3N)c4ccncc4</chem>

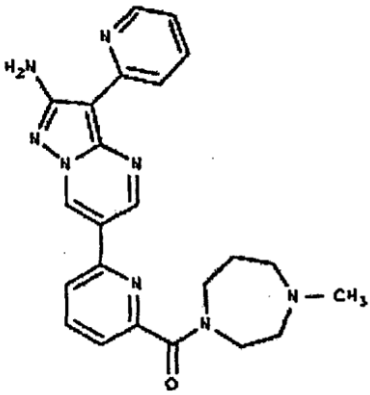
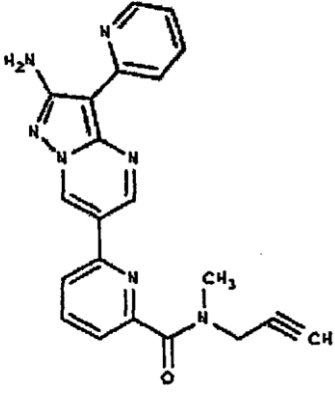
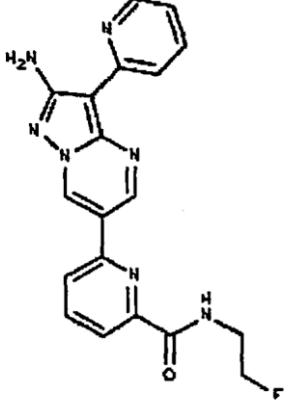
Compuesto N° (V-)	Compuesto
90	 <chem>CCN(CC#N)C(=O)c1ccc2nc3cc(C#N)nc3cc2n1</chem>
91	 <chem>C1CCN(CC1)C(=O)c2ccc3nc4cc(C#N)nc4cc3n2</chem>
92	 <chem>CCN(CCO)C(=O)c1ccc2nc3cc(C#N)nc3cc2n1</chem>

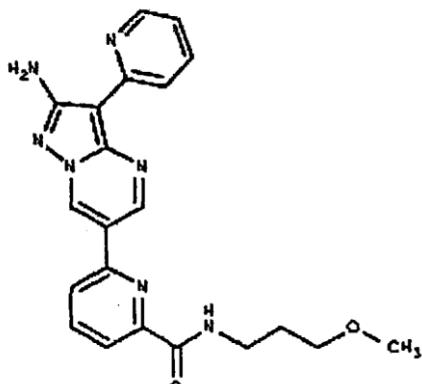
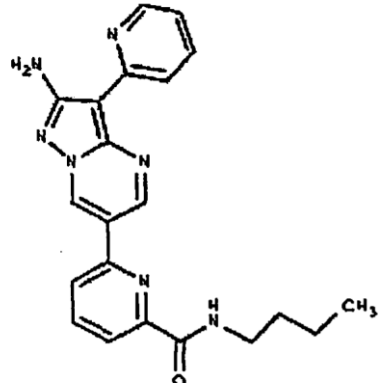
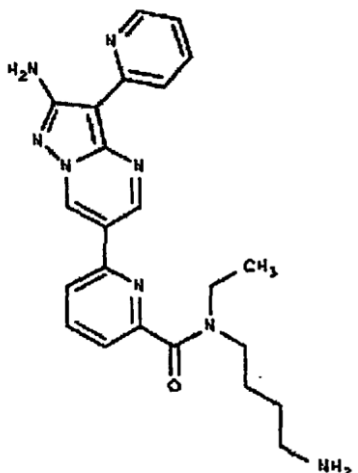
Compuesto N° (V-)	Compuesto
93	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=CC=C3N)nc2C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N(C5)CO</chem>
94	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=CC=C3N)nc2C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5NC(C)CN</chem>
95	 <chem>CN(C)C(C1=CC=CC=C1N)C(=O)c2cc(C3=CC=CC=C3N)nc4c2nc(C5=CC=CC=C5N)n4</chem>

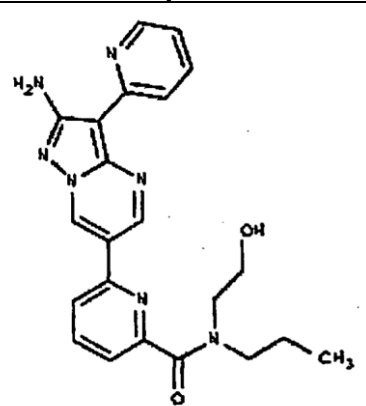
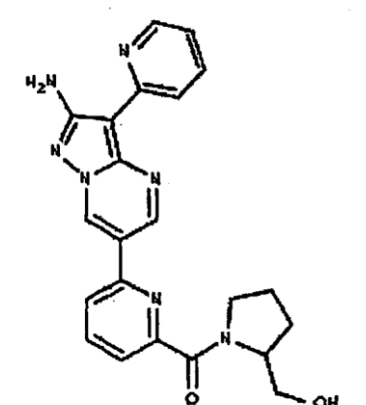
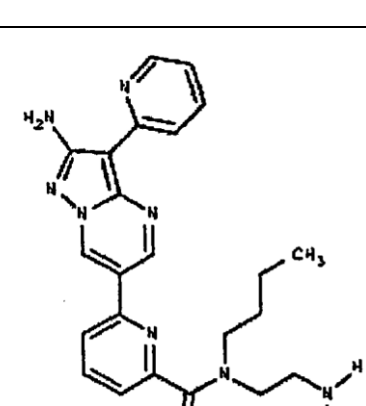
Compuesto N° (V-)	Compuesto
96	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C(=O)N[C@H]3CCO3)c2-c4cccnc4</chem>
97	 <chem>CN(C)C(=O)c1cccnc1-c2cc3c(c1)nc(N)c3n2-c4cccnc4</chem>
98	 <chem>CCNC(=O)c1cccnc1-c2cc3c(c1)nc(N)c3n2-c4cccnc4</chem>

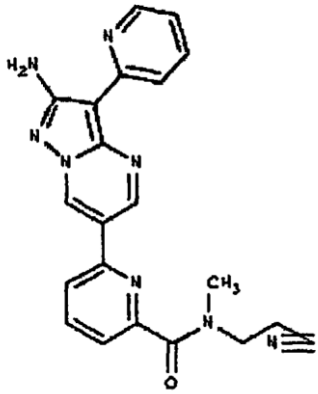
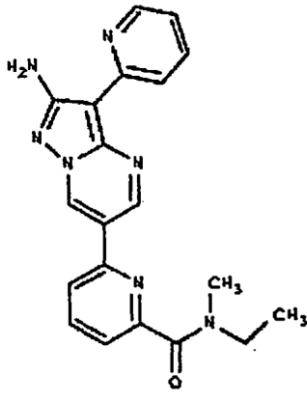
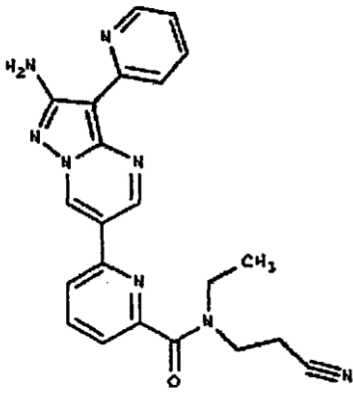
Compuesto N° (V-)	Compuesto
99	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(cc1)C3=CC=CC=C3C(=O)N(CC)CCO</chem>
100	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(cc1)C3=CC=CC=C3C(=O)N(CC)CCc4ccncc4</chem>
101	 <chem>CN1CCN(CC1)C(CCN2CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C(=O)N(CC)CCc4cnc5c(c3)ncn45)c6cnc7c(c6)cnc7c8ccccc8N</chem>

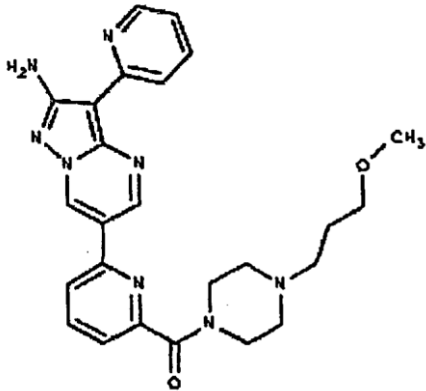
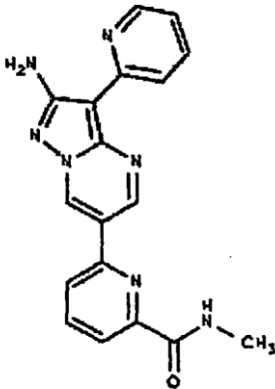
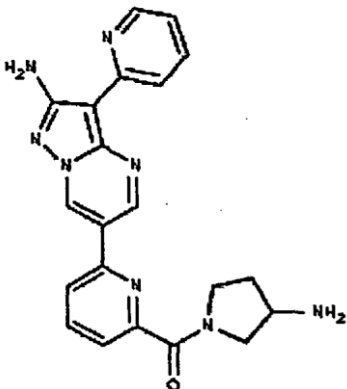
Compuesto N° (V-)	Compuesto
102	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccncc4C(=O)N5CCN(CC)CC5</chem>
103	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccncc4C(=O)N5C(C)C(C)CCN5C</chem>
104	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccncc4C(=O)N5CCN(CC)CC5N</chem>

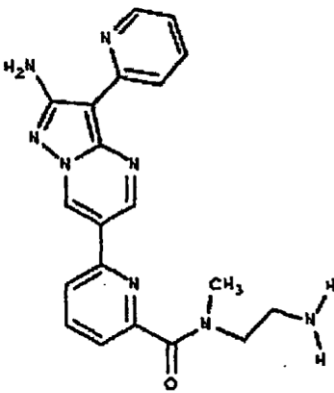
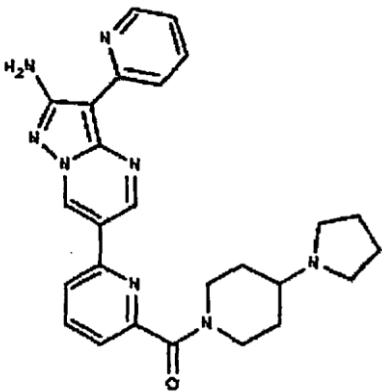
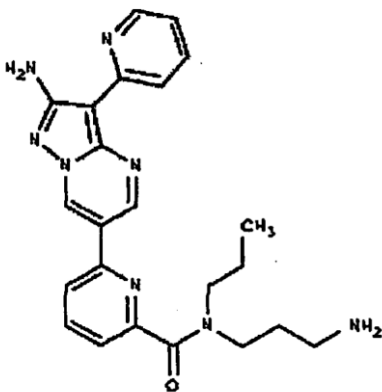
Compuesto N° (V-)	Compuesto
105	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(cc1)C(=O)N1CCN(C)CC1</chem>
106	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(cc1)C(=O)N(C)CC#C</chem>
107	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2c1ccc(cc1)C(=O)NCCF</chem>

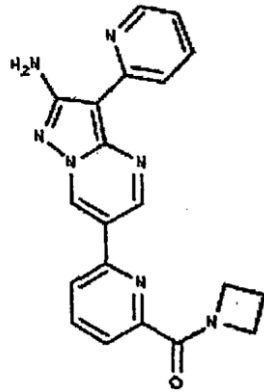
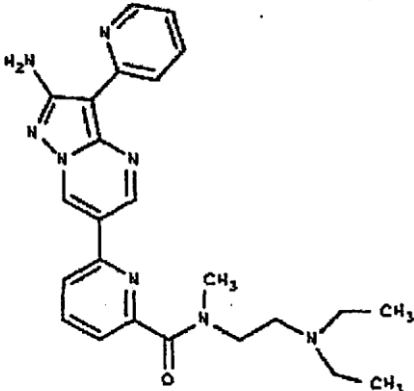
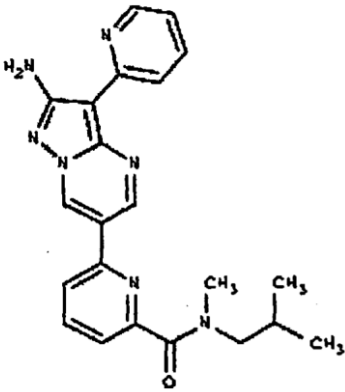
Compuesto N° (V-)	Compuesto
108	 <chem>COCCNC(=O)c1ccc2nc3cc(C(=N)N)c4ccccc4n3cc2n1</chem>
109	 <chem>CCCCNC(=O)c1ccc2nc3cc(C(=N)N)c4ccccc4n3cc2n1</chem>
110	 <chem>CCNCCCNC(=O)c1ccc2nc3cc(C(=N)N)c4ccccc4n3cc2n1</chem>

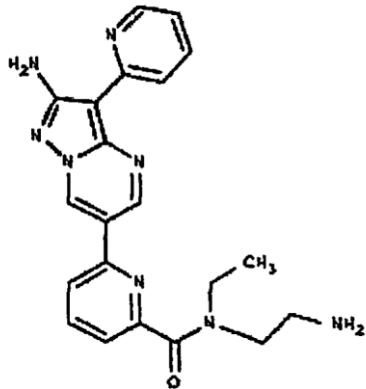
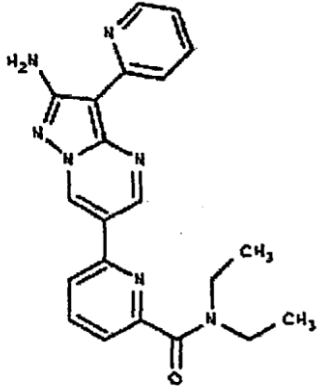
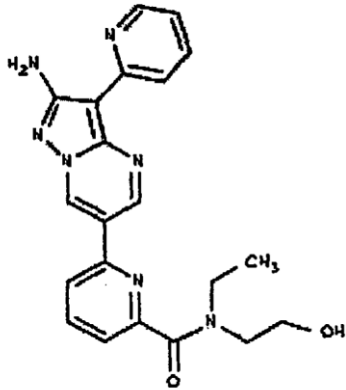
Compuesto N° (V-)	Compuesto
111	 <chem>CC(O)CN(C(=O)c1cccnc1-c2cc3c(c1)nn(c2)c4ccccc4N)c5cccnc5</chem>
112	 <chem>CC(O)CN(C(=O)c1cccnc1-c2cc3c(c1)nn(c2)c4ccccc4N)c5cccnc5</chem>
113	 <chem>CCNCCN(C(=O)c1cccnc1-c2cc3c(c1)nn(c2)c4ccccc4N)c5cccnc5</chem>

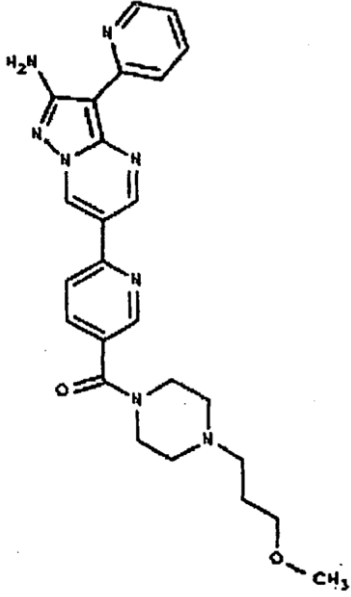
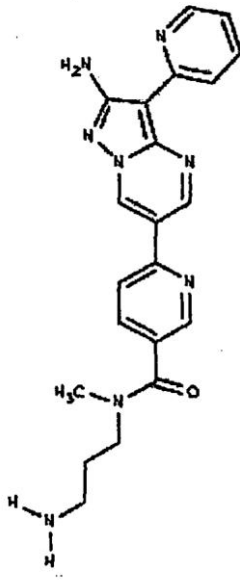
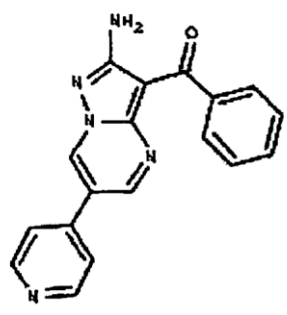
Compuesto N° (V-)	Compuesto
114	 <chem>CN(CCC#N)C(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3c2)c5ccccc5N</chem>
115	 <chem>CCN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3c2)c5ccccc5N</chem>
116	 <chem>CN(CCC#N)C(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3c2)c5ccccc5N</chem>

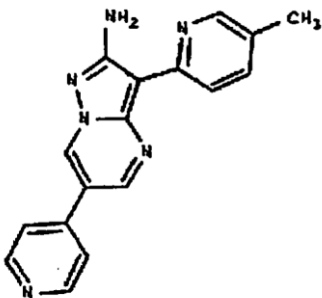
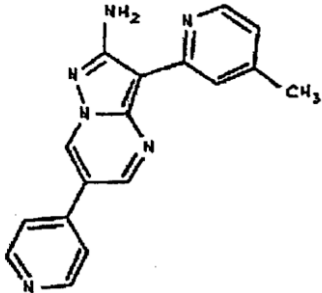
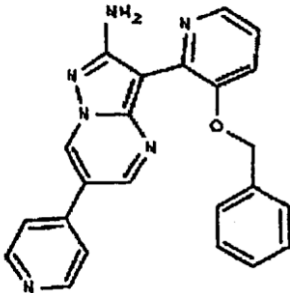
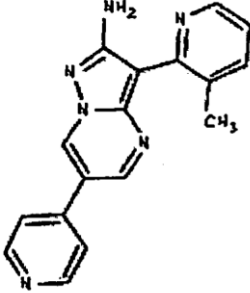
Compuesto N° (V-)	Compuesto
117	 <chem>COCCCN1CCN(C1)C(=O)c2ccc(nc2)-c3cc4nc5c(ncn5c4N)c6ccccc6n3</chem>
118	 <chem>CNC(=O)c1ccc(nc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3N)c5ccccc5n2</chem>
119	 <chem>Nc1ccn(c1)C(=O)N2CCCN2c3ccc(nc3)-c4cc5nc6c(ncn6c5N)c7ccccc7n4</chem>

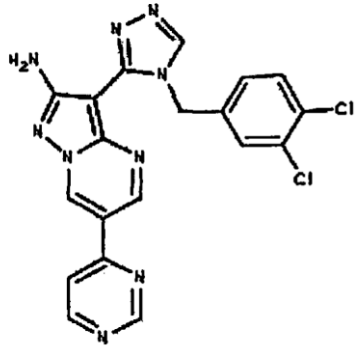
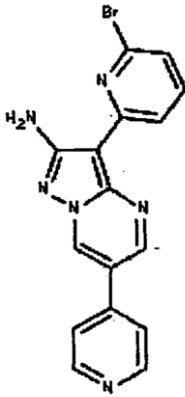
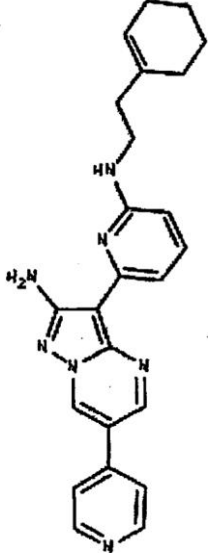
Compuesto N° (V-)	Compuesto
120	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1N)nc3ccc(cc3)C(=O)NCCN</chem>
121	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1N)nc3ccc(cc3)C(=O)NCCCCN4CCCC4</chem>
122	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1N)nc3ccc(cc3)C(=O)NCCCCNC</chem>

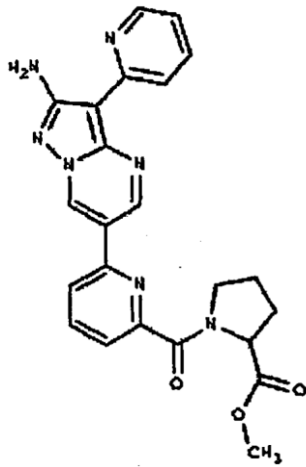
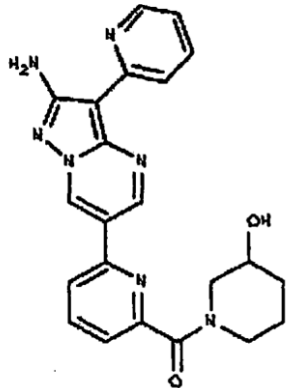
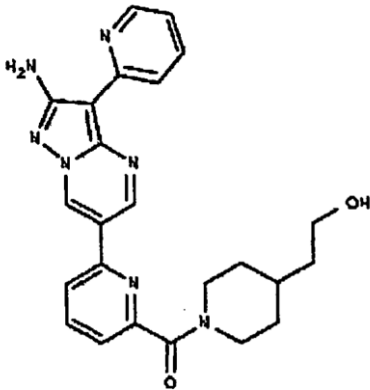
Compuesto N° (V-)	Compuesto
123	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2c4ccc(cc4)C(=O)N5CCNC5</chem>
124	 <chem>CN(C)CCCN(C)C(=O)c1ccc(cc1)C2=CN3C(=NC=C3N2)c4ccccc4N</chem>
125	 <chem>CC(C)CN(C)C(=O)c1ccc(cc1)C2=CN3C(=NC=C3N2)c4ccccc4N</chem>

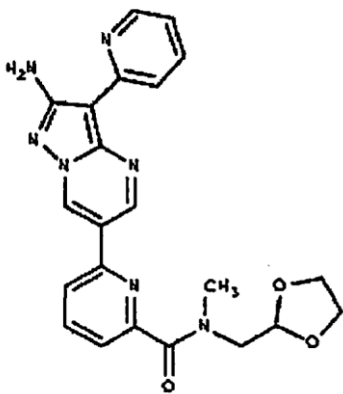
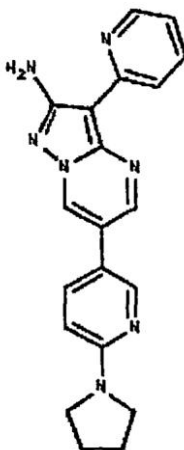
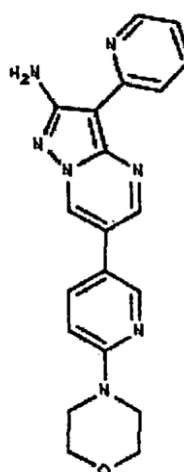
Compuesto N° (V-)	Compuesto
126	 <chem>CNCCNC(=O)c1ccc(NC2=CC=CC=C2N3=NC=CC=C3N4=CC=CC=C4N=C5C(=N2)N=CN=C5N)cc1</chem>
127	 <chem>CCNCCNC(=O)c1ccc(NC2=CC=CC=C2N3=NC=CC=C3N4=CC=CC=C4N=C5C(=N2)N=CN=C5N)cc1</chem>
128	 <chem>CNCCOCC(=O)c1ccc(NC2=CC=CC=C2N3=NC=CC=C3N4=CC=CC=C4N=C5C(=N2)N=CN=C5N)cc1</chem>

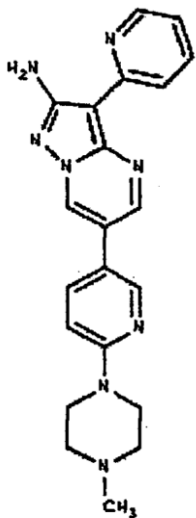
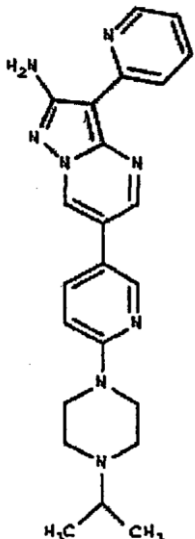
Compuesto N° (V-)	Compuesto
129	 <chem>COCCCN1CCN(C1)C(=O)c2ccncc2-c3cc4nc5c(ncn5c3c4)c6ccccc6N</chem>
130	 <chem>NCCCCN(C)C(=O)c1ccncc1-c2cc3nc4c(ncn4c2c3)c5ccccc5N</chem>
131	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1C(=O)c3ccccc3)-c4cccnc4</chem>

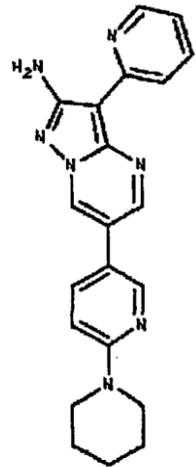
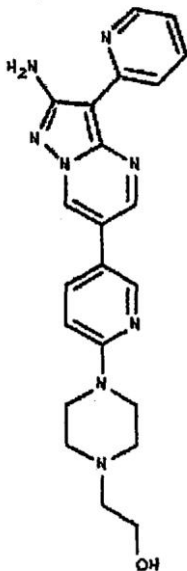
Compuesto N° (V-)	Compuesto
132	 <chem>Nc1nc2nc(NC3=CC=C(C)N=C3)nc(C4=CC=CC=N4)c2n1</chem>
133	 <chem>Nc1nc2nc(NC3=CC=C(C)N=C3)nc(C4=CC=CC=N4)c2n1</chem>
134	 <chem>Nc1nc2nc(NC3=CC=C(COC4=CC=CC=C4)N=C3)nc(C5=CC=CC=N5)c2n1</chem>
135	 <chem>Nc1nc2nc(NC3=CC=C(C)N=C3)nc(C4=CC=CC=N4)c2n1</chem>

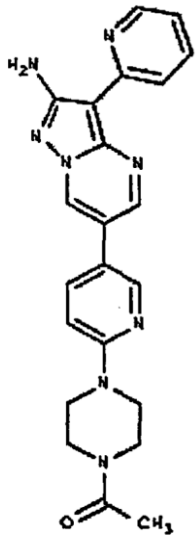
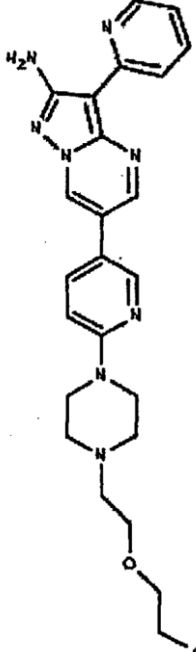
Compuesto N° (V-)	Compuesto
136	 <chem>Nc1nc2nc3cc(NC4=CN=C(C4)c5ccc(Cl)c(Cl)c5)cc3nc2cc1c4ccncc4</chem>
137	 <chem>Nc1nc2nc3cc(NC4=CC=CC=C4)cc3nc2cc1c4ccncc4</chem>
138	 <chem>Nc1nc2nc3cc(NC4=CC=CC=C4)cc3nc2cc1c4ccncc4</chem>

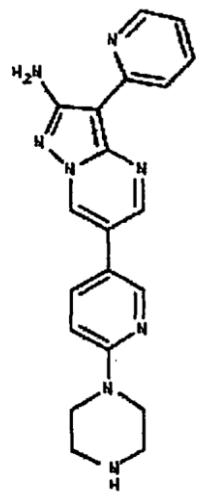
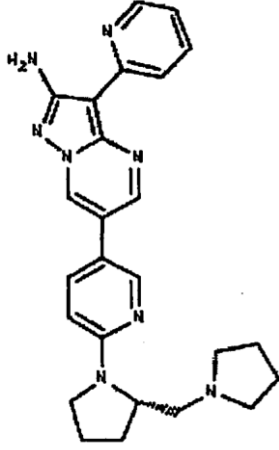
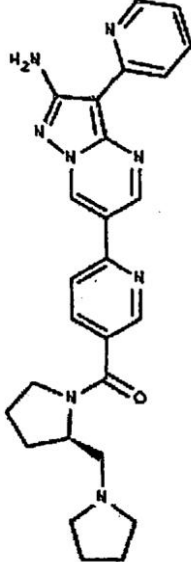
Compuesto Nº (V-)	Compuesto
139	
140	
141	

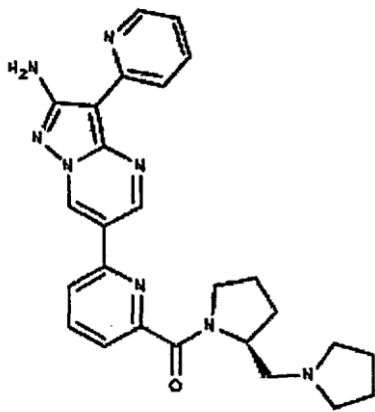
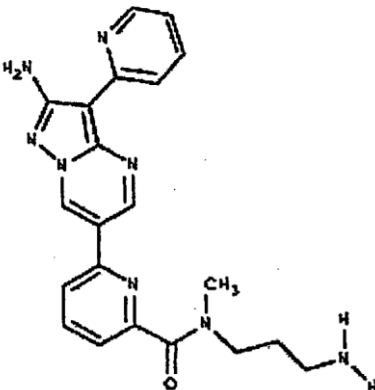
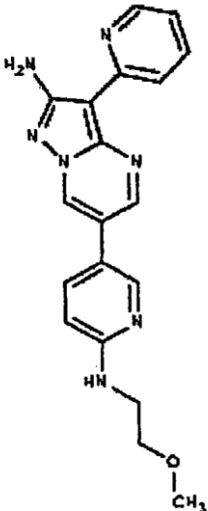
Compuesto N° (V-)	Compuesto
142	 <chem>Nc1nc2cc(ccn2c1-c1ccccn1)C(=O)N(C)CC3OCCO3</chem>
143	 <chem>Nc1nc2cc(ccn2c1-c1ccccn1)C3=CC=CC=C3N4CCCC4</chem>
144	 <chem>Nc1nc2cc(ccn2c1-c1ccccn1)C3=CC=CC=C3N4CCOCC4</chem>

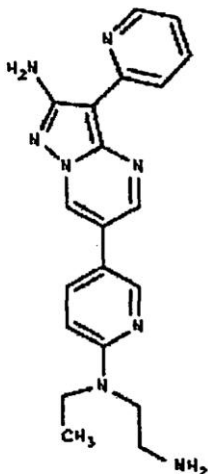
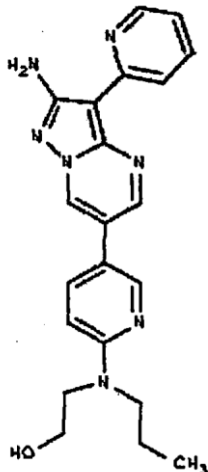
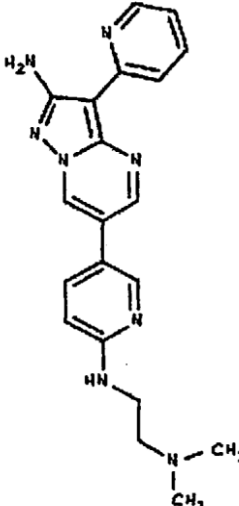
Compuesto N° (V-)	Compuesto
145	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3n)cc4cc(ccc4N5CCN(C)CC5)nn5</chem>
146	 <chem>CC(C)N1CCN(C1Cc2ccncc2c3cc4c(ncn4c3c5ccccc5n)cc6ccccc6n)cc6</chem>

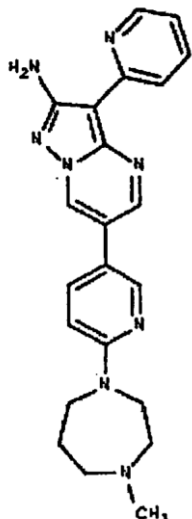
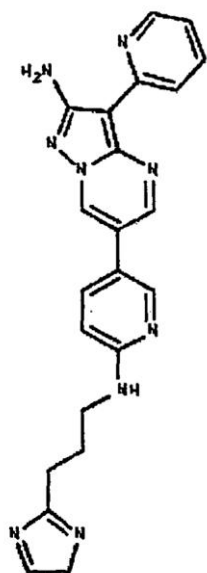
Compuesto N° (V-)	Compuesto
147	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=C(C=C3)N)nc2C4=CC=C(C=C4)N5CCCCC5</chem>
148	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=C(C=C3)N)nc2C4=CC=C(C=C4)N5CCN(CC5)CCO</chem>

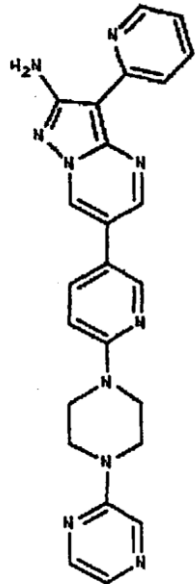
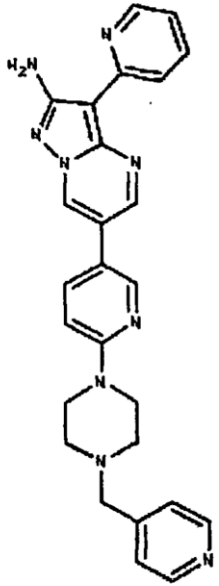
Compuesto N° (V-)	Compuesto
149	 <chem>CC(=O)N1CCN(CC1)c2cc(C3=CC=C(C=C3)N)nc4nc(N)nc24</chem>
150	 <chem>OCCOCCN1CCN(CC1)c2cc(C3=CC=C(C=C3)N)nc4nc(N)nc24</chem>

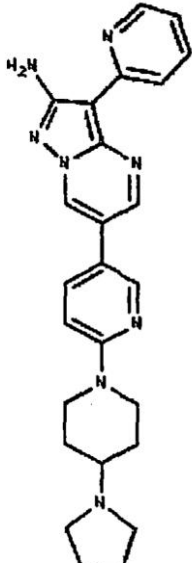
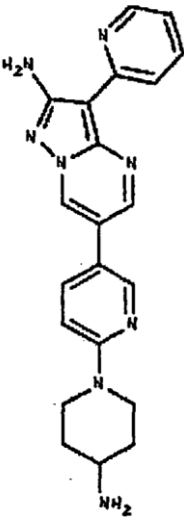
Compuesto Nº (V-)	Compuesto
151	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2c4ccncc4N5CCNCC5</chem>
152	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2c4ccncc4N5CCN(C5)C6CCN6</chem>
153	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3n2c4ccncc4C(=O)N5CCN(C5)C6CCN6</chem>

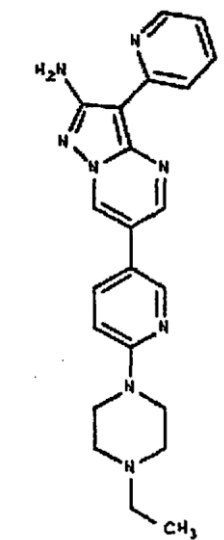
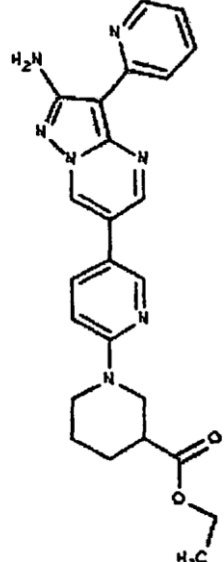
Compuesto N° (V-)	Compuesto
154	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2-c4ccc(cc4)C(=O)N5CC[C@H](C5)CN6CCCC6</chem>
155	 <chem>CN(CCCCNC)C(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3c(c1)c4ccncc4n3c2N</chem>
156	 <chem>COCNCCc1ccc(cc1)-c2cc3c(c1)c4ccncc4n3c2N</chem>

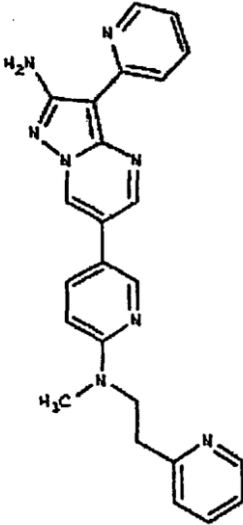
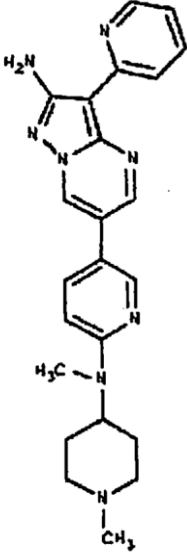
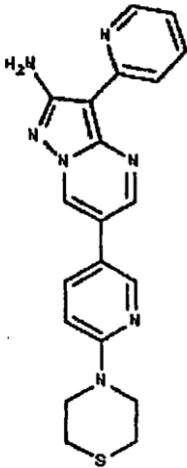
Compuesto N° (V-)	Compuesto
157	 <chem>CCN(CC)C1=CC=C(C=C1N2C=CC(=C3C(=N2)C(=C(C=C3)N)C4=CC=CC=C4N5C=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C6)C=C1</chem>
158	 <chem>CCN(CCO)C1=CC=C(C=C1N2C=CC(=C3C(=N2)C(=C(C=C3)N)C4=CC=CC=C4N5C=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C6)C=C1</chem>
159	 <chem>CN(C)CC1=CC=C(C=C1N2C=CC(=C3C(=N2)C(=C(C=C3)N)C4=CC=CC=C4N5C=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C6)C=C1</chem>

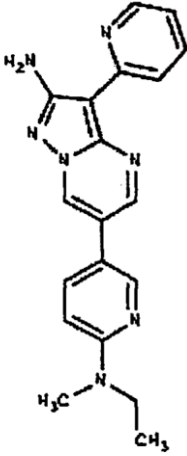
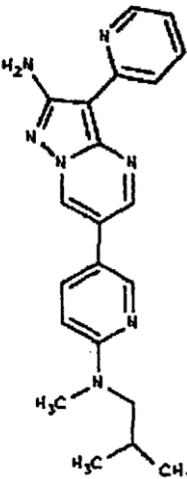
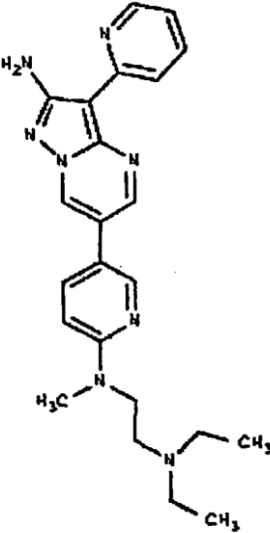
Compuesto N° (V-)	Compuesto
160	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1N)cc3cc(N4CCN(C)CC4)ccn3</chem>
161	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1-c1ccccc1N)cc3cc(NCCCCc4ccn[nH]4)ccn3</chem>

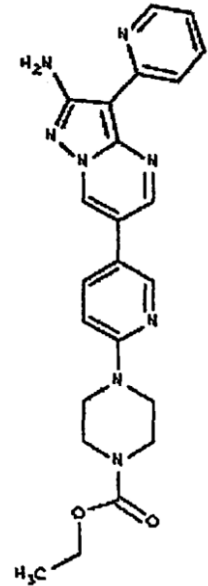
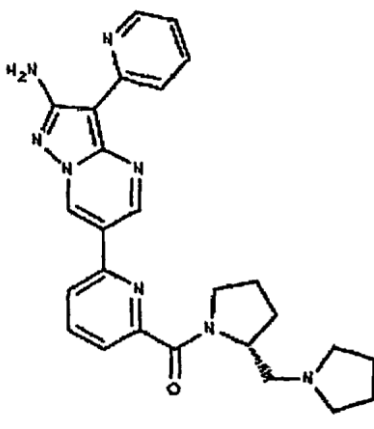
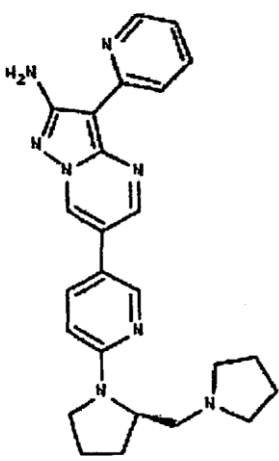
Compuesto N° (V-)	Compuesto
162	 <p>Chemical structure of compound 162: A 4-((4-(2-((4-aminophenyl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)pyridin-2-yl)pyridine derivative. The structure features a central pyridine ring connected at the 2-position to a piperidine ring, which is further connected at the 4-position to another pyridine ring. This second pyridine ring is connected at the 4-position to a 1H-imidazole ring, which has an amino group (-NH₂) at the 5-position and a phenyl ring at the 2-position.</p>
163	 <p>Chemical structure of compound 163: A 4-((4-(2-((4-aminophenyl)-1H-imidazol-5-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methyl)pyridine derivative. The structure is similar to compound 162, but the piperidine ring is connected to a methylene group (-CH₂-), which is then connected to a pyridine ring at the 4-position.</p>

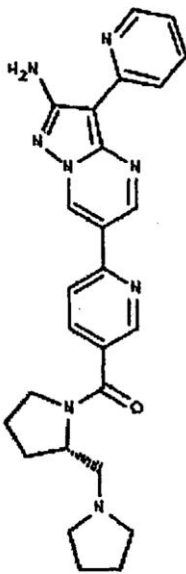
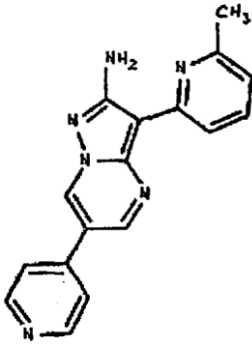
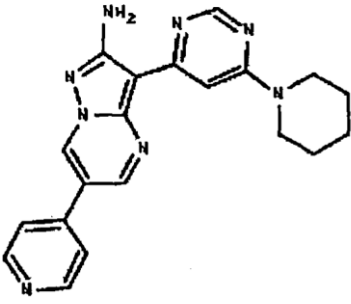
Compuesto N° (V-)	Compuesto
164	 <p>Chemical structure of compound 164: A 4-((4-(4-aminophenyl)pyridin-2-yl)methyl)-5-(pyridin-2-yl)-1H-imidazole. The structure features a central imidazole ring substituted at the 4-position with a (4-(4-aminophenyl)pyridin-2-yl)methyl group and at the 5-position with a pyridin-2-yl group. The 4-aminophenyl group is attached to the pyridine ring at the 4-position.</p>
165	 <p>Chemical structure of compound 165: A 4-((4-(4-aminophenyl)pyridin-2-yl)methyl)-5-(pyridin-2-yl)-1H-imidazole. The structure features a central imidazole ring substituted at the 4-position with a (4-(4-aminophenyl)pyridin-2-yl)methyl group and at the 5-position with a pyridin-2-yl group. The 4-aminophenyl group is attached to the pyridine ring at the 4-position.</p>

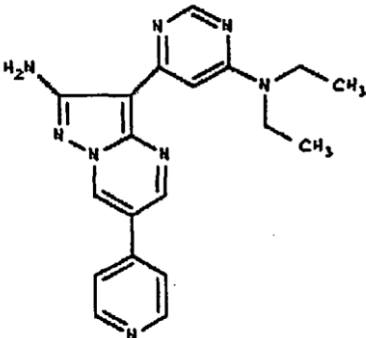
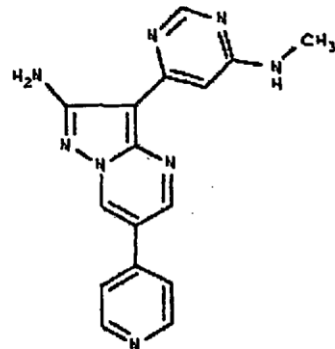
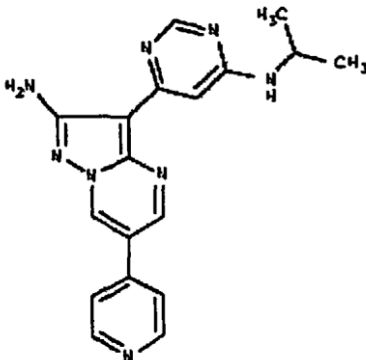
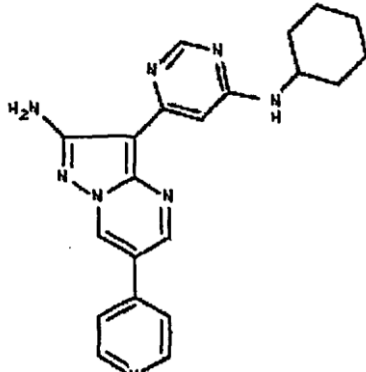
Compuesto N° (V-)	Compuesto
166	 <p>Chemical structure of compound 166: A 4-((4-ethylpiperidin-1-yl)methyl)pyridine ring is connected at its 2-position to a 4-((2-aminophenyl)-4-pyridyl)pyridine ring.</p> <chem>CCN1CCN(CC1)c2ccncc2-c3ccncc3-c4ccncc4N</chem>
167	 <p>Chemical structure of compound 167: A 4-((4-ethoxycarbonylpiperidin-1-yl)methyl)pyridine ring is connected at its 2-position to a 4-((2-aminophenyl)-4-pyridyl)pyridine ring.</p> <chem>CCOC(=O)C1CCN(CC1)c2ccncc2-c3ccncc3-c4ccncc4N</chem>

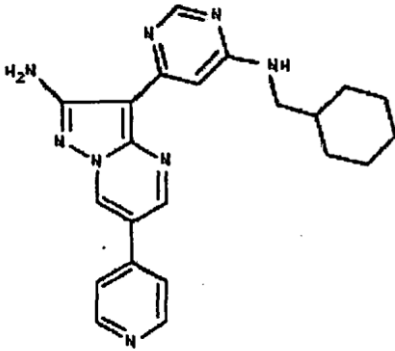
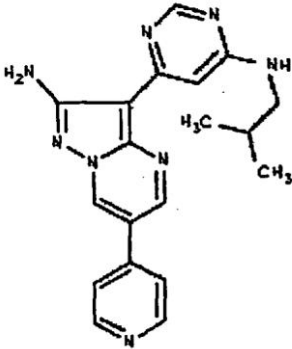
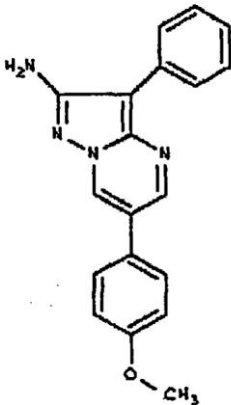
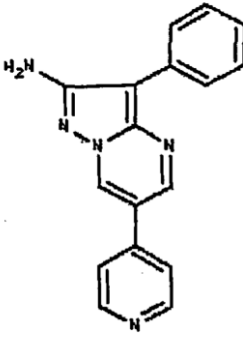
Compuesto N° (V-)	Compuesto
168	 <chem>CN(CCc1ccccn1)Nc2ccc(cc2)c3cc4nc5c(ncn5c4n3)c6ccccc6N</chem>
169	 <chem>CN1CCN(CC1)N(C)Nc2ccc(cc2)c3cc4nc5c(ncn5c4n3)c6ccccc6N</chem>
170	 <chem>c1cc2nc3c(ncn3c2n1)c4ccccc4Nc5ccc(cc5)N6CCSCC6</chem>

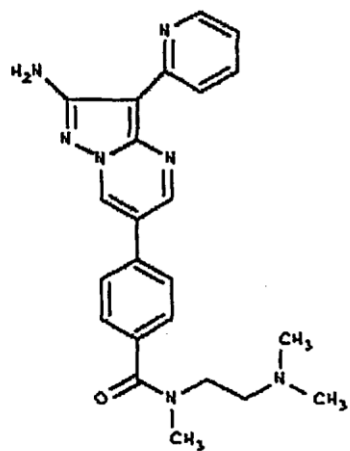
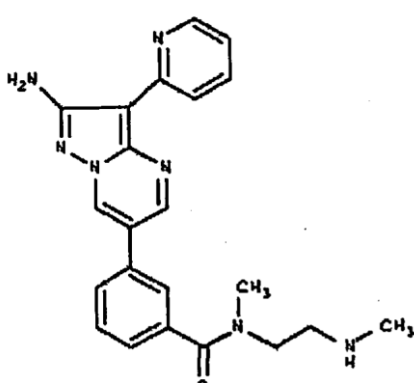
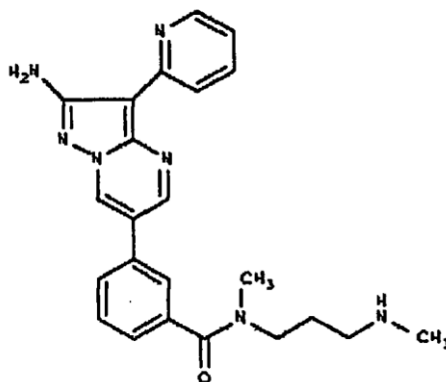
Compuesto N° (V-)	Compuesto
171	 <chem>CCN(CC)c1ccc(cc1)-c2cc3c(cnc3n2)c4ccccc4N</chem>
172	 <chem>CC(C)CN(C)c1ccc(cc1)-c2cc3c(cnc3n2)c4ccccc4N</chem>
173	 <chem>CCN(CC)CCN(C)Cc1ccc(cc1)-c2cc3c(cnc3n2)c4ccccc4N</chem>

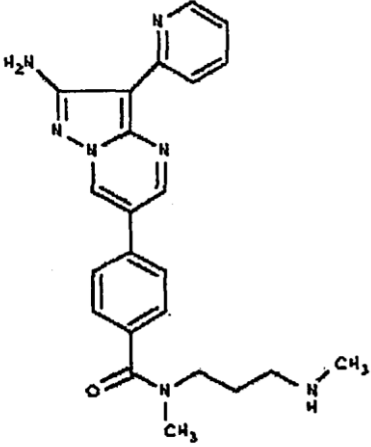
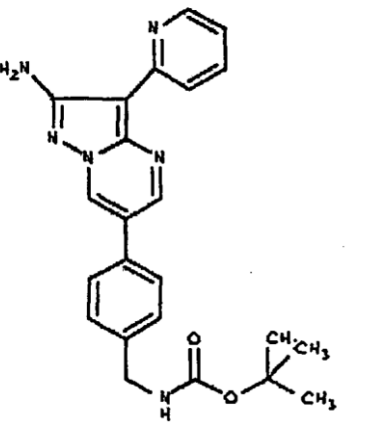
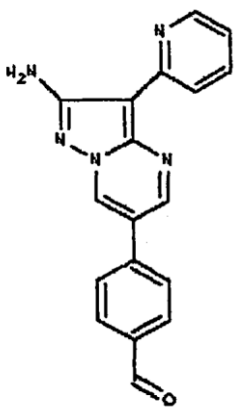
Compuesto N° (V-)	Compuesto
174	 <p>Chemical structure of compound 174: A triazole-pyridine system. The triazole ring has an amino group (H_2N) at position 4 and a phenyl ring at position 5. It is connected at position 2 to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at its 4-position to another pyridine ring. This second pyridine ring is connected at its 3-position to a piperazine ring. The piperazine ring is connected at its 1-position to a carbonyl group, which is further connected to an ethoxy group ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$).</p>
175	 <p>Chemical structure of compound 175: A triazole-pyridine system. The triazole ring has an amino group (H_2N) at position 4 and a phenyl ring at position 5. It is connected at position 2 to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at its 4-position to another pyridine ring. This second pyridine ring is connected at its 3-position to a carbonyl group. The carbonyl group is connected to a nitrogen atom, which is part of a five-membered ring. This five-membered ring is connected to a chiral center, which is further connected to another five-membered ring.</p>
176	 <p>Chemical structure of compound 176: A triazole-pyridine system. The triazole ring has an amino group (H_2N) at position 4 and a phenyl ring at position 5. It is connected at position 2 to a pyridine ring. This pyridine ring is further connected at its 4-position to another pyridine ring. This second pyridine ring is connected at its 3-position to a nitrogen atom, which is part of a five-membered ring. This five-membered ring is connected to a chiral center, which is further connected to another five-membered ring.</p>

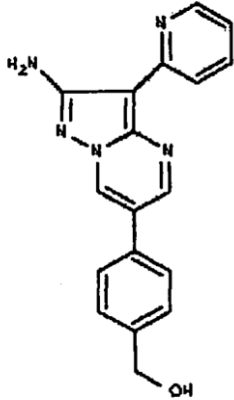
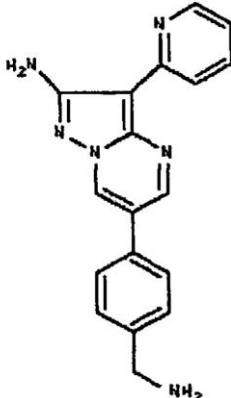
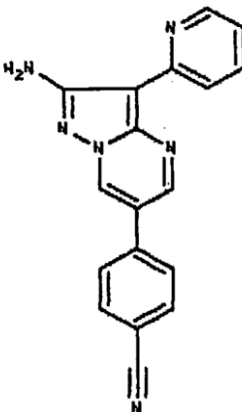
Compuesto N° (V-)	Compuesto
177	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7C(=O)N(C7)C8CCCN8C9CCCN9</chem>
178	 <chem>Cc1cccc(c1)c2c3c(c2)c4ccncc4c3c5ccncc5</chem>
179	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccncc3c2C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8N9CCCCC9</chem>

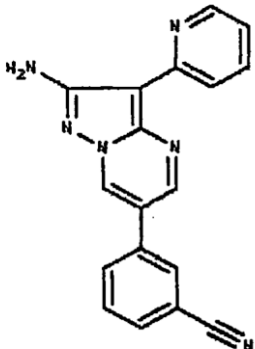
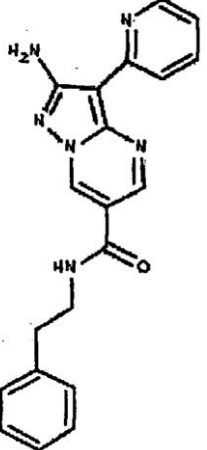
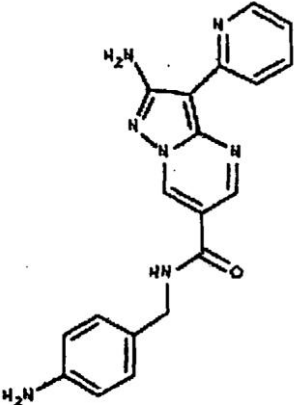
Compuesto N° (V-)	Compuesto
180	
181	
182	
183	

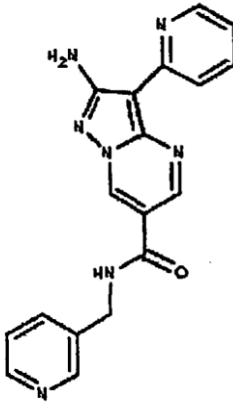
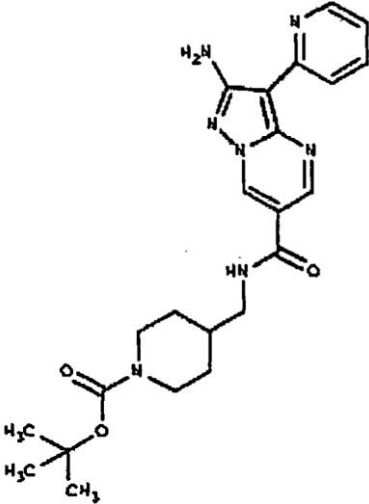
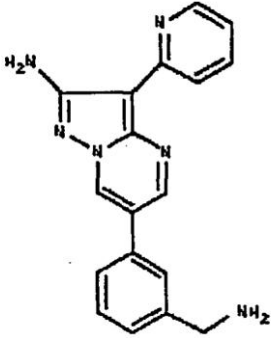
Compuesto N° (V-)	Compuesto
184	
185	
186	
187	

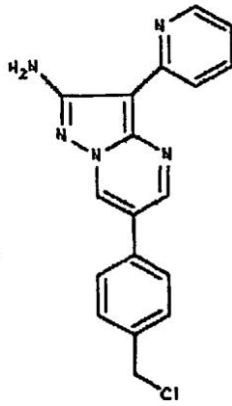
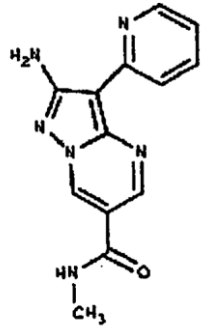
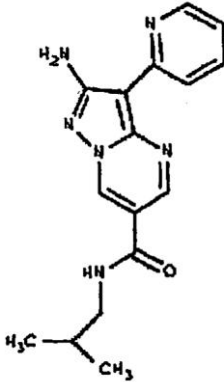
Compuesto N° (V-)	Compuesto
188	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn34)N</chem>
189	 <chem>CNCCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn34)N</chem>
190	 <chem>CN(C)CCCN(C)C(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)-c3cc4nc5c(ncn34)N</chem>

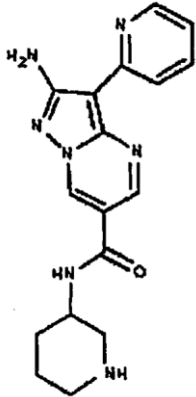
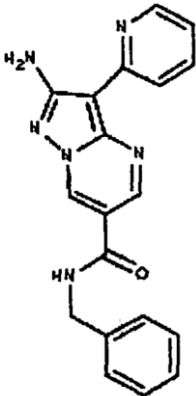
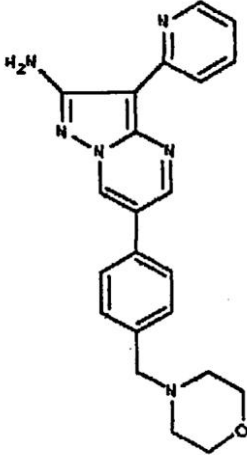
Compuesto N° (V-)	Compuesto
191	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3c2c5ccccc5N)N</chem>
192	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCc1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3c2c5ccccc5N)N</chem>
193	 <chem>O=Cc1ccc(cc1)-c2cc3nc4c(ncn4c3c2c5ccccc5N)N</chem>

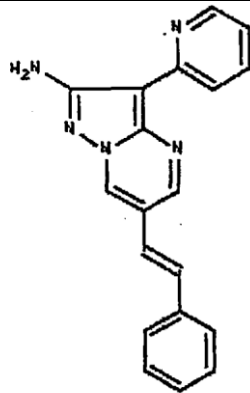
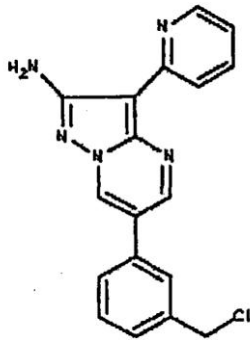
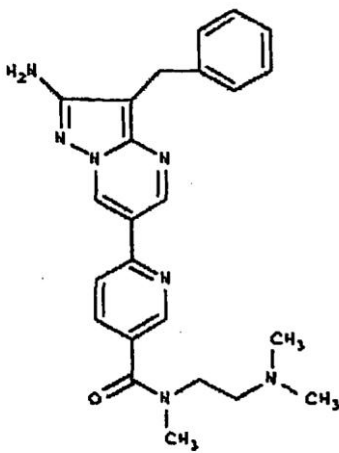
Compuesto N° (V-)	Compuesto
194	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CC=C(C=C3)COc4ccc(C=C4)c5ccncc5</chem>
195	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CC=C(C=C3)CNc4ccc(C=C4)c5ccncc5</chem>
196	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CC=C(C=C3)CN#Cc4ccc(C=C4)c5ccncc5</chem>

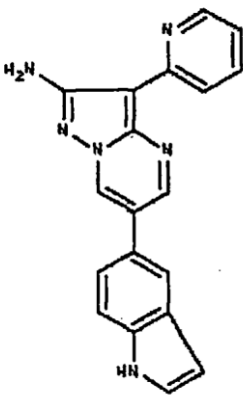
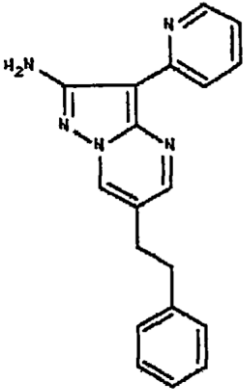
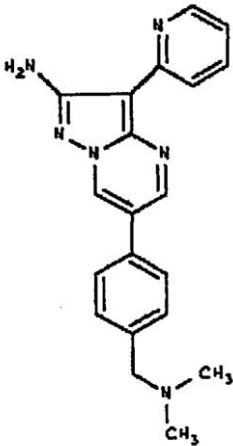
Compuesto N° (V-)	Compuesto
197	
198	
199	

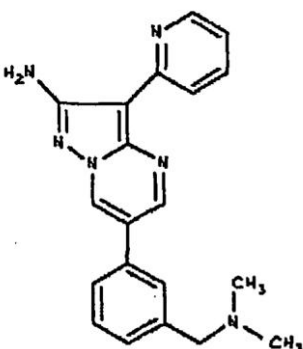
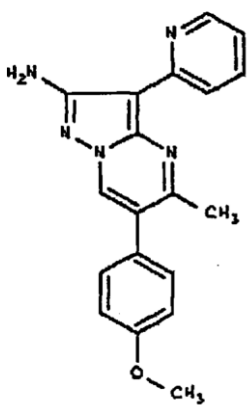
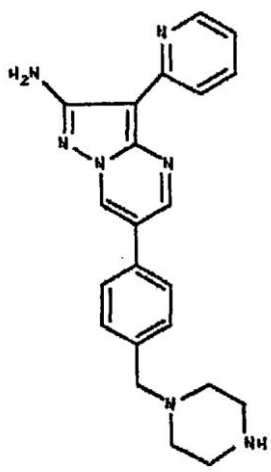
Compuesto N° (V-)	Compuesto
200	
201	
202	

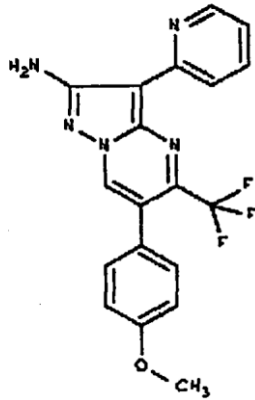
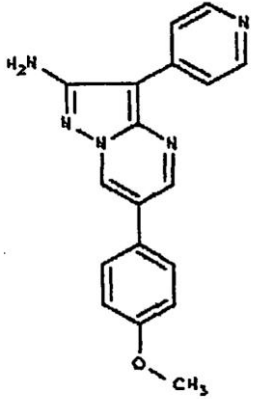
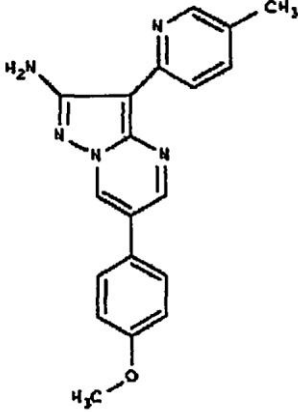
Compuesto N° (V-)	Compuesto
203	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C3=CC=CC=C3N=C4C=CC=CC4</chem>
204	 <chem>CNC(=O)c1c2c(c1)cnc2C3=CC=CC=C3N=C4C=CC=CC4</chem>
205	 <chem>CC(C)CNc1c2c(c1)cnc2C3=CC=CC=C3N=C4C=CC=CC4</chem>

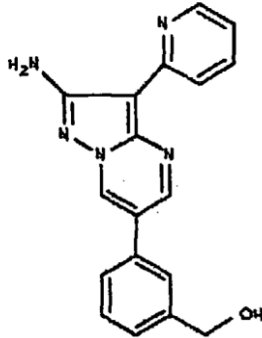
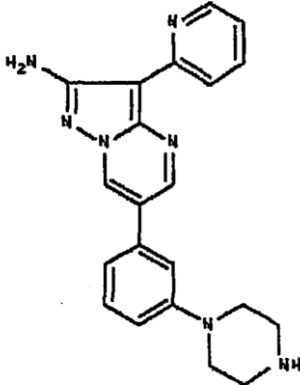
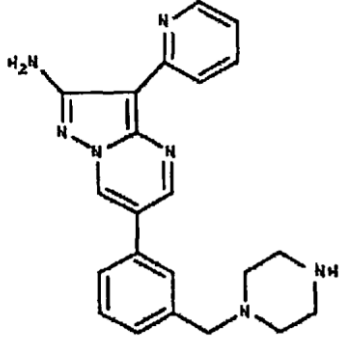
Compuesto N° (V-)	Compuesto
206	
207	
208	

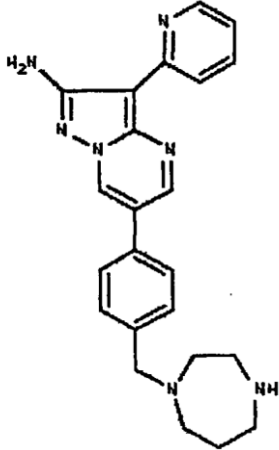
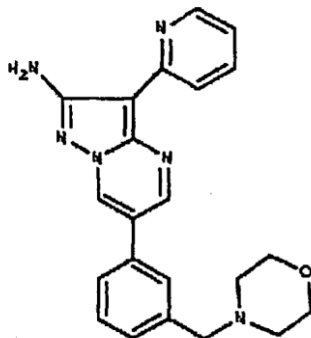
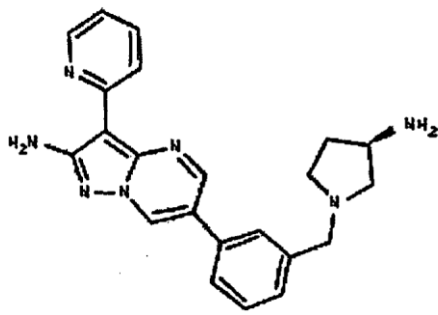
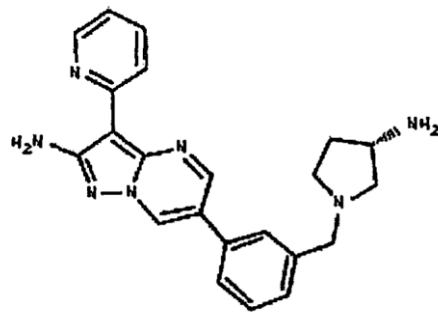
Compuesto N° (V-)	Compuesto
209	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3cc(C=Cc4ccccc4)nc3n2c5ccncc5</chem>
210	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3cc(Cc4ccccc4Cl)nc3n2c5ccncc5</chem>
211	 <chem>CN(C)CCNC(=O)c1ccc(cc1-c2cc3c(c2)c4cc(Cc5ccccc5)nc4n3n2)c6ccncc6</chem>

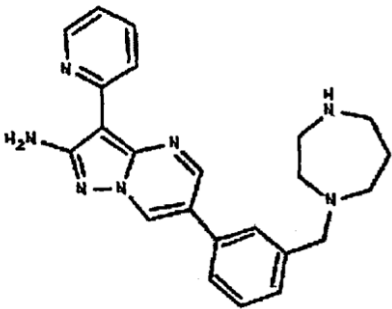
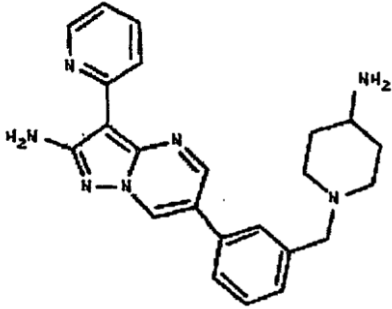
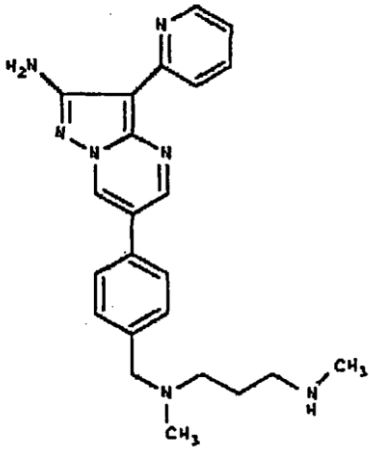
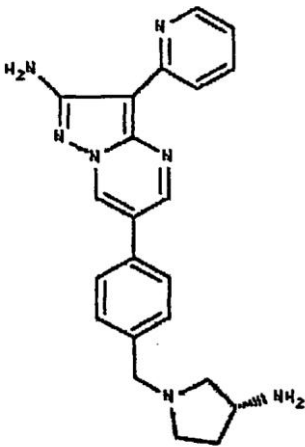
Compuesto N° (V-)	Compuesto
212	
213	
214	

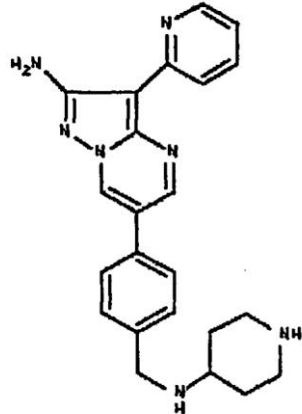
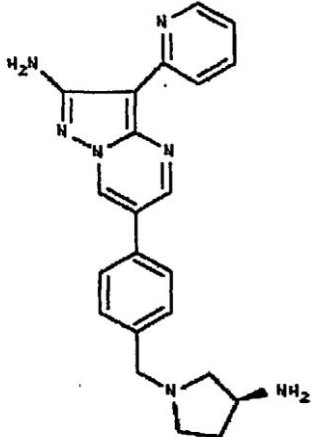
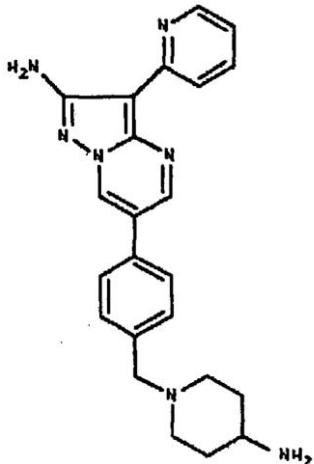
Compuesto N° (V-)	Compuesto
215	 <chem>CN(C)CCc1ccc(cc1)c2cc3c(c(n2)N)nn3c4ccccc4n</chem>
216	 <chem>COc1ccc(cc1)c2cc3c(c(n2)C)nn3c4ccccc4n</chem>
217	 <chem>C1CCNCC1Cc2ccc(cc2)c3cc4c(c(n3)N)nn4c5ccccc5n</chem>

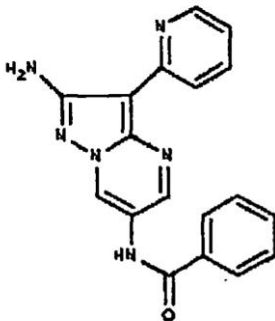
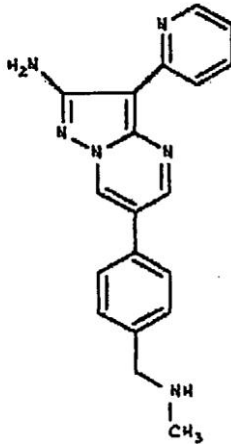
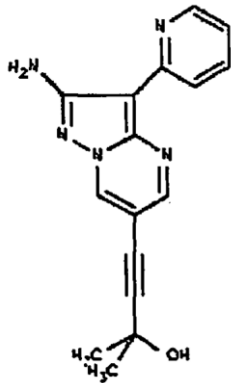
Compuesto N° (V-)	Compuesto
218	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3cc(OC)ccc3nc2C4=CC=CC=N4C(F)(F)F</chem>
219	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3cc(OC)ccc3nc2C4=CC=CC=N4</chem>
220	 <chem>Cc1ccc2nc3c(c2)cc4cc(OC)ccc4nc3N</chem>

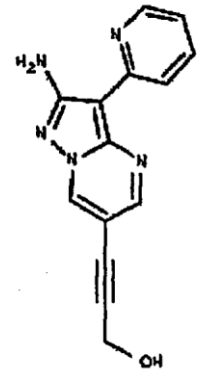
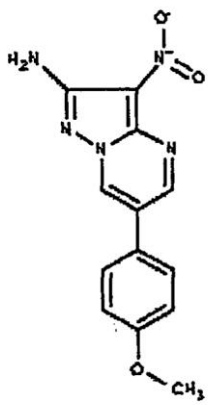
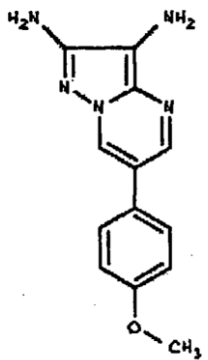
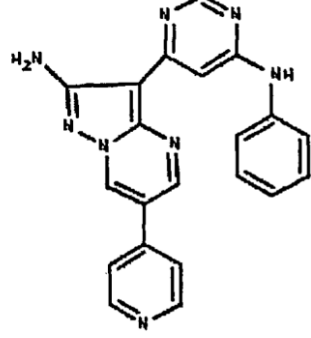
Compuesto N° (V-)	Compuesto
221	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(CO)cc4</chem>
222	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(N5CCNCC5)cc4</chem>
223	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(CN5CCNCC5)cc4</chem>

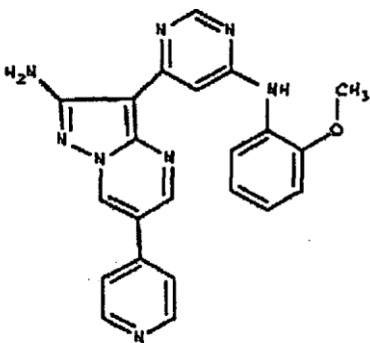
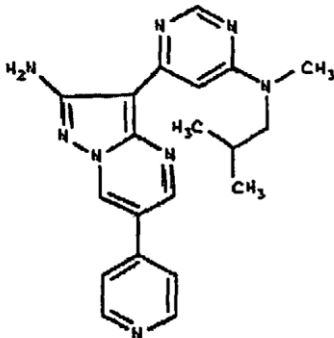
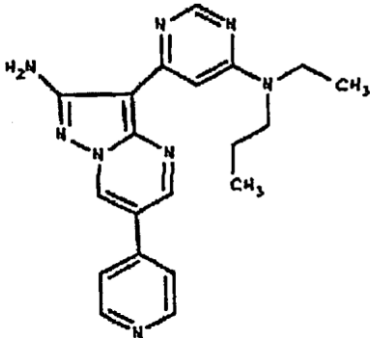
Compuesto N° (V-)	Compuesto
224	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccn(c3n2)C4=CC=C(C=C4)CN5CCNCC5</chem>
225	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccn(c3n2)C4=CC=C(C=C4)CN5CCOCC5</chem>
226	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccn(c3n2)C4=CC=C(C=C4)CN[C@H]5CCN5</chem>
227	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccn(c3n2)C4=CC=C(C=C4)CN[C@@H]5CCN5</chem>

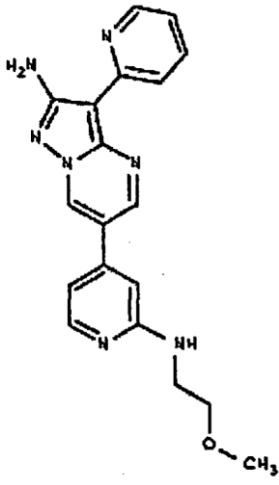
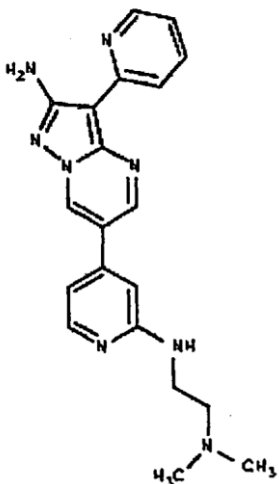
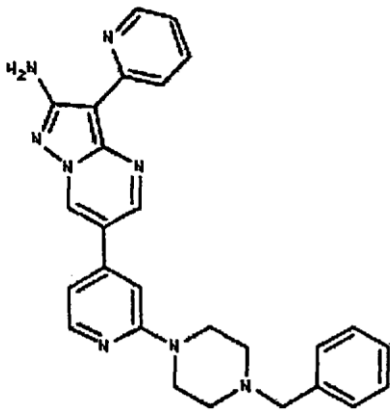
Compuesto N° (V-)	Compuesto
228	
229	
230	
231	

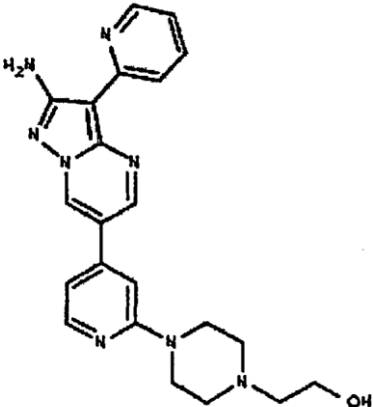
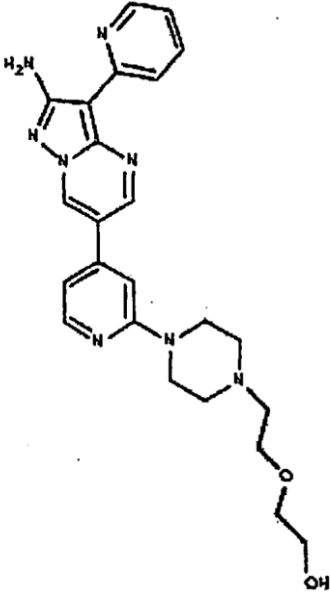
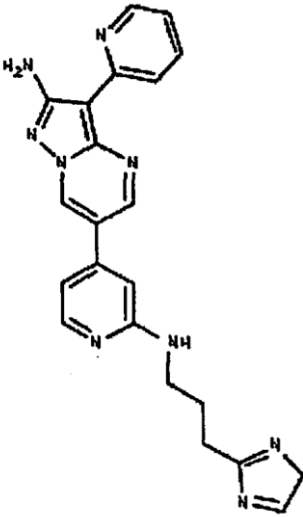
Compuesto N° (V-)	Compuesto
232	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(cc4)CN5CCNCC5</chem>
233	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(cc4)CN[C@H](C)N</chem>
234	 <chem>Nc1nc2c(c1)c3ccccc3n2-c4ccc(cc4)CN5CCN(C5)N</chem>

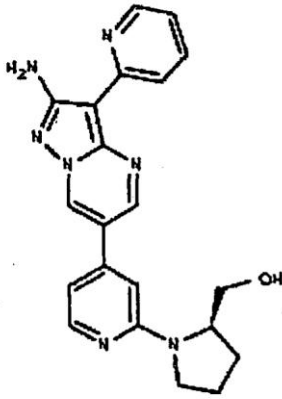
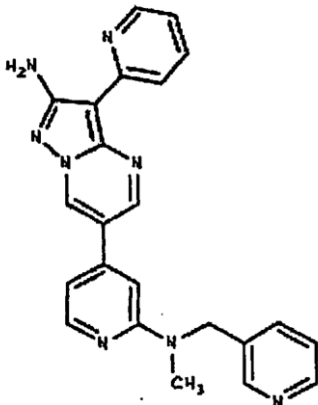
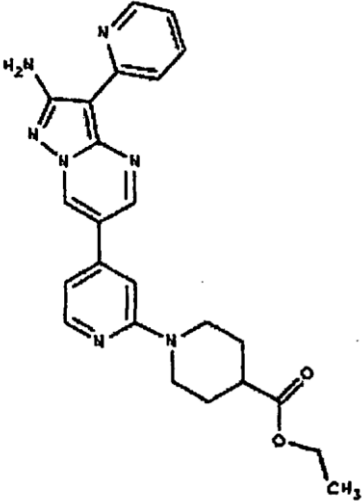
Compuesto N° (V-)	Compuesto
235	 <chem>Nc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3NC(=O)c4ccccc4)nc5ccccc5n1</chem>
236	 <chem>CNCCc1ccc(cc1)c2nc3c(ncn3c2c4ccccc4N)nc5ccccc5n1</chem>
237	 <chem>CC(C)(O)C#Cc1nc2c(ncn2c1c3ccccc3N)nc4ccccc4n1</chem>

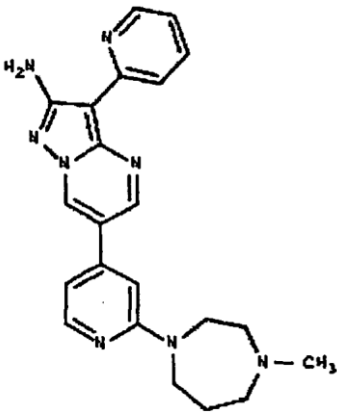
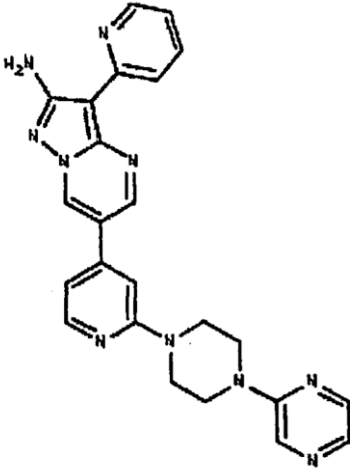
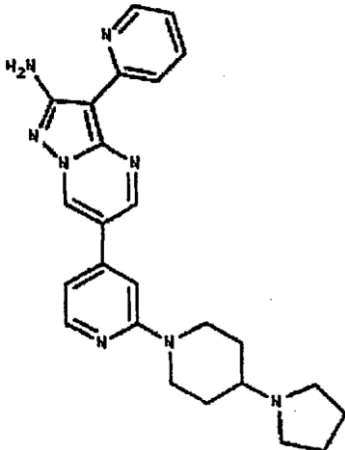
Compuesto N° (V-)	Compuesto
238	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C#CCO</chem>
239	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C1=CC=C(OC)C=C1[N+](=O)[O-]</chem>
240	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C1=CC=C(OC)C=C1N</chem>
241	 <chem>Nc1nc2c(c1)cnc2C1=CC=C(NC2=CC=CC=C2N3=CC=CC=C3)C=C1N4=CC=CC=C4</chem>

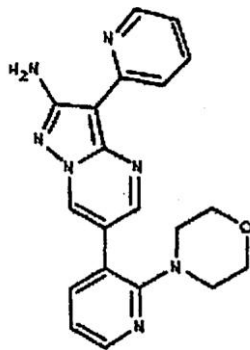
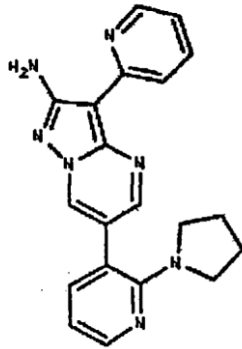
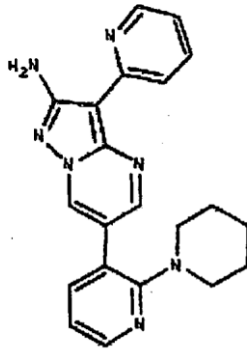
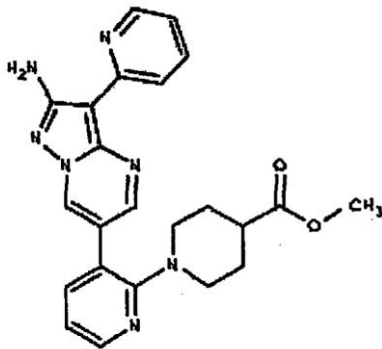
Compuesto N° (V-)	Compuesto
242	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)NC2=CN=C(C2c3nc4c(ncn34)C5=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C6</chem>
243	 <chem>CC(C)CN1C=NC(C1)C2=CN=C(C2c3nc4c(ncn34)C5=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C6</chem>
244	 <chem>CCN1C=NC(C1)C2=CN=C(C2c3nc4c(ncn34)C5=CC=CC=C5)C6=CC=CC=C6</chem>

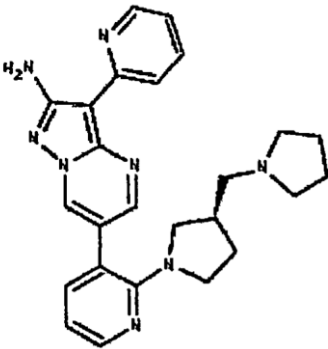
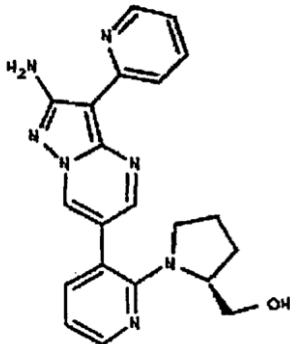
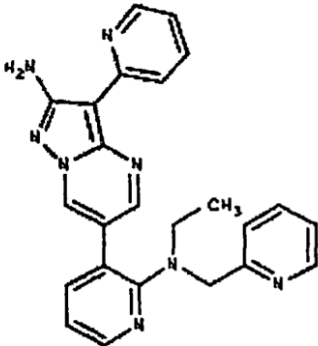
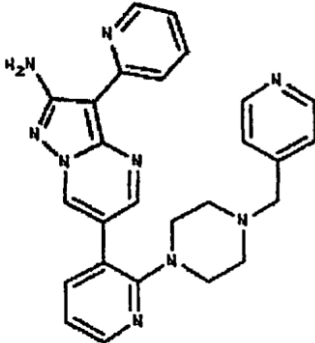
Compuesto N° (V-)	Compuesto
245	 <chem>COCCNc1cc(C2=CN3C(=Nc4cc(C5=CC=CC=C5N)nn43)cc2)ccn1</chem>
246	 <chem>CN(C)CCNc1cc(C2=CN3C(=Nc4cc(C5=CC=CC=C5N)nn43)cc2)ccn1</chem>
247	 <chem>c1ccc(cc1)CN2CCN(CC2)c3cc(C4=CN5C(=Nc6cc(C7=CC=CC=C7N)nn65)cc4)ccn3</chem>

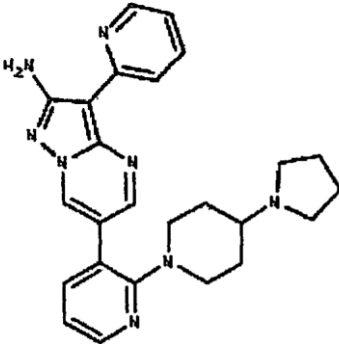
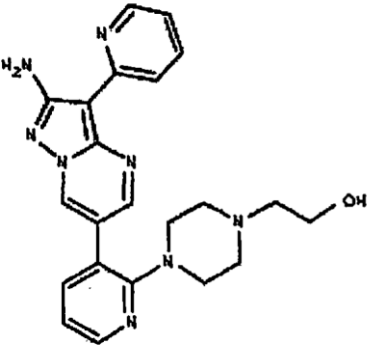
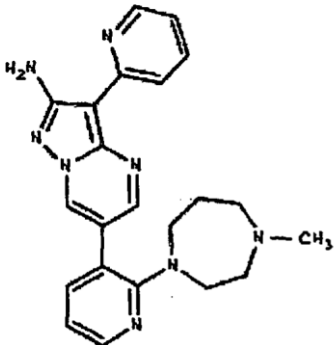
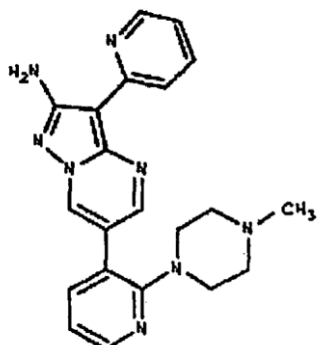
Compuesto N° (V-)	Compuesto
248	 <chem>Nc1nc2nc3cc(NC4CCN(CC4)CCO)ccc3nc2n1-c5cccnc5</chem>
249	 <chem>Nc1nc2nc3cc(NC4CCN(CC4)CCOCCOCCO)ccc3nc2n1-c5cccnc5</chem>
250	 <chem>Nc1nc2nc3cc(NC4CCc5c[nH]cn5)ccc3nc2n1-c6cccnc6</chem>

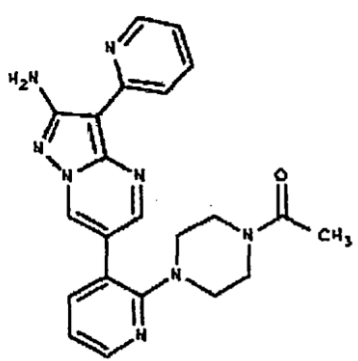
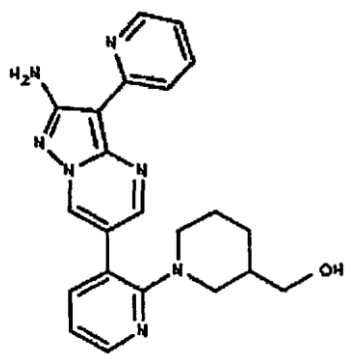
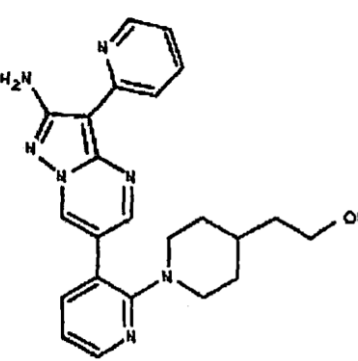
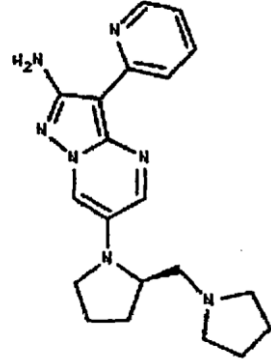
Compuesto Nº (V-)	Compuesto
251	 <chem>Nc1nc2c(c1)nc(C3=CC=CC=C3N)nc2C4=CC=CC=C4N5CCCN5CO</chem>
252	 <chem>CN(CCC1=CC=CC=C1N)C2=CC=CC=C2N3C4=CC=CC=C4N5C6=CC=CC=C6N5C3=N4</chem>
253	 <chem>CCOC(=O)C1CCN(C1)C2=CC=CC=C2N3C4=CC=CC=C4N5C6=CC=CC=C6N5C3=N4</chem>

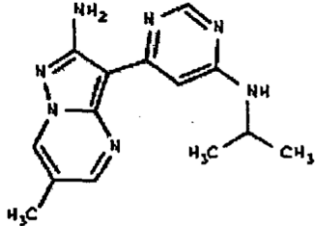
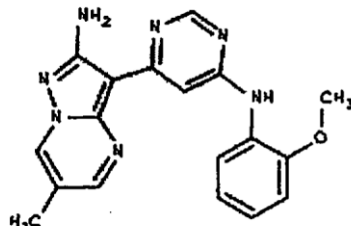
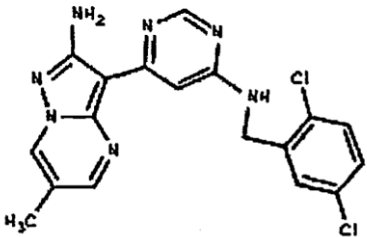
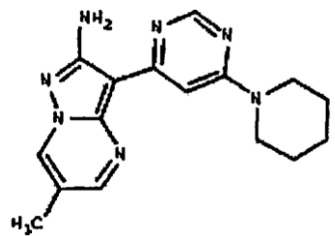
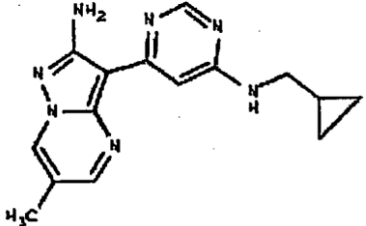
Compuesto N° (V-)	Compuesto
254	
255	
256	

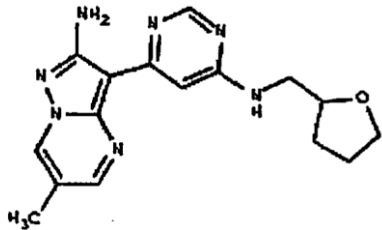
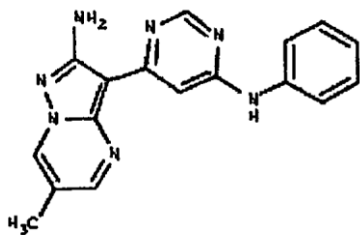
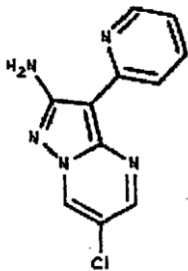
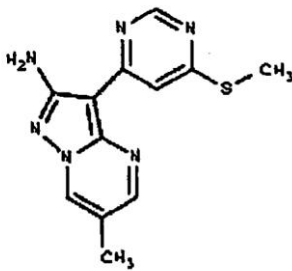
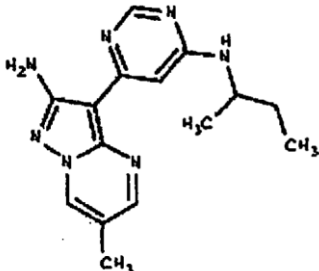
Compuesto N° (V-)	Compuesto
257	
258	
259	
260	

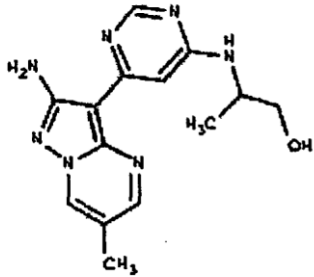
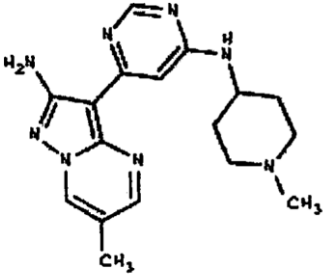
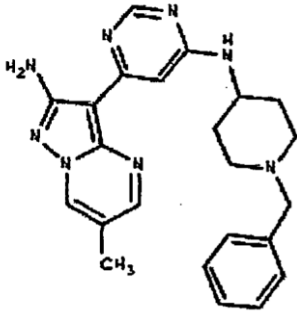
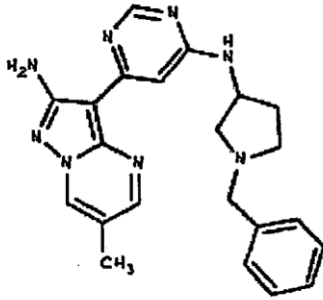
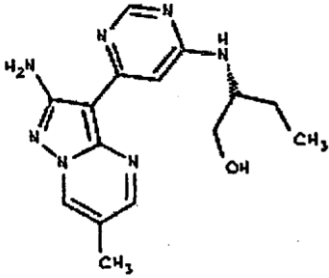
Compuesto N° (V-)	Compuesto
261	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)c3ccccc3NCC4CCCC4</chem>
262	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)c3ccccc3CO</chem>
263	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)c3ccccc3CCNc4cccnc4</chem>
264	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)c3ccccc3CCNCC4=CC=CC=N4</chem>

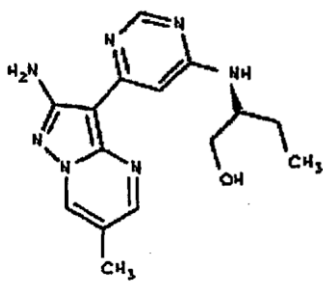
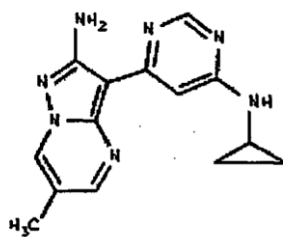
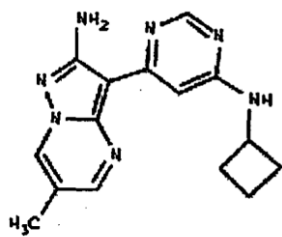
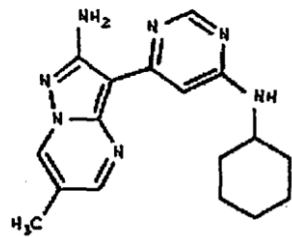
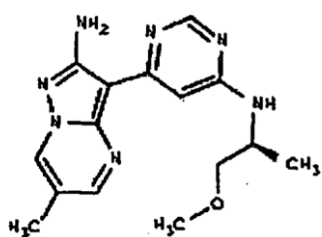
Compuesto N° (V-)	Compuesto
265	
266	
267	
268	

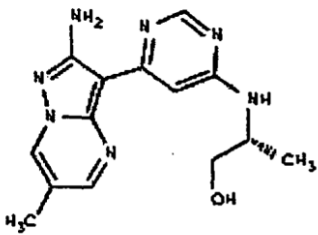
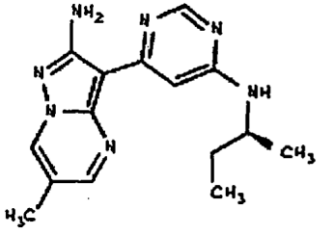
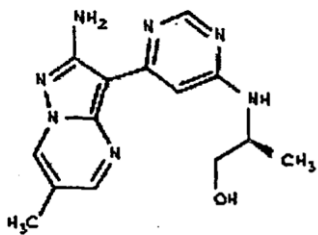
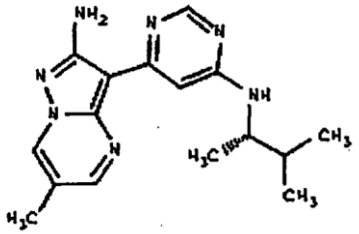
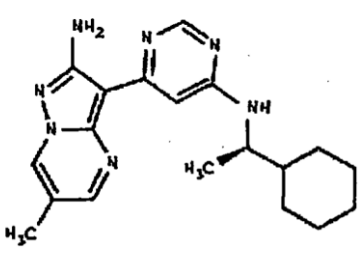
Compuesto N° (V-)	Compuesto
269	 <chem>CC(=O)N1CCCN1c2cnc3c2nc(N)c3c4cccnc4</chem>
270	 <chem>OC1CCCN1c2cnc3c2nc(N)c3c4cccnc4</chem>
271	 <chem>OC1CCCN1c2cnc3c2nc(N)c3c4cccnc4</chem>
272	 <chem>C1CCCN1Cc2cnc3c2nc(N)c3c4cccnc4</chem>

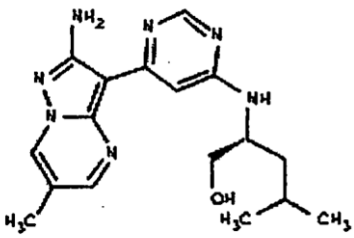
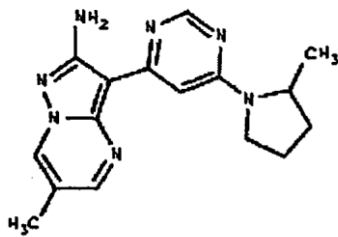
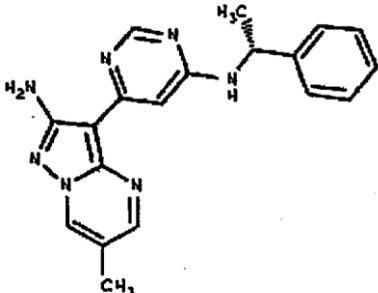
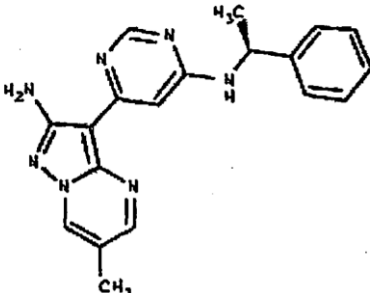
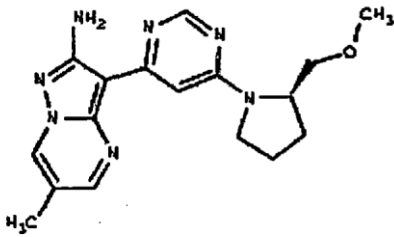
Compuesto N° (V-)	Compuesto
273	 <chem>CC(C)Nc1cc2nc(Cc3c(N)nc4cc(C)cn34)ncn12</chem>
274	 <chem>COc1ccccc1Nc2cc3nc(Cc4c(N)nc5cc(C)cn45)ncn23</chem>
275	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1CNc2cc3nc(Cc4c(N)nc5cc(C)cn45)ncn23</chem>
276	 <chem>C1CCN(CC1)c2cc3nc(Cc4c(N)nc5cc(C)cn45)ncn23</chem>
277	 <chem>C1CC1CNc2cc3nc(Cc4c(N)nc5cc(C)cn45)ncn23</chem>

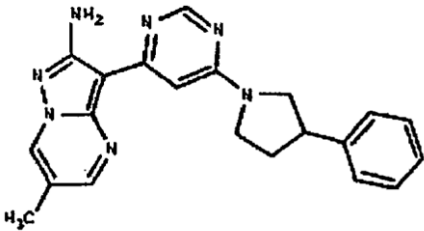
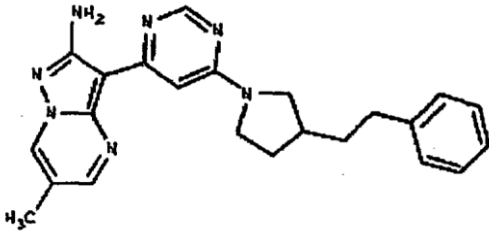
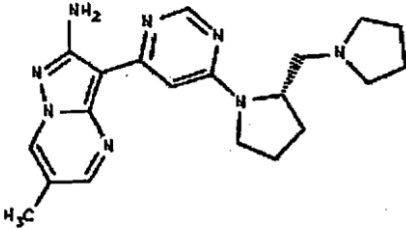
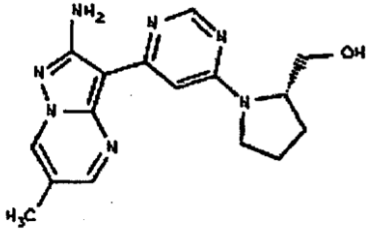
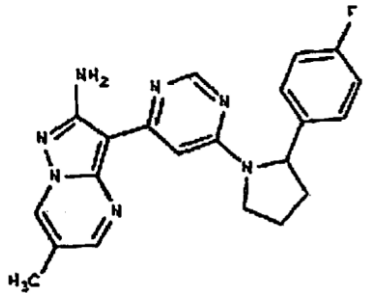
Compuesto N° (V-)	Compuesto
278	
279	
280	
281	
282	

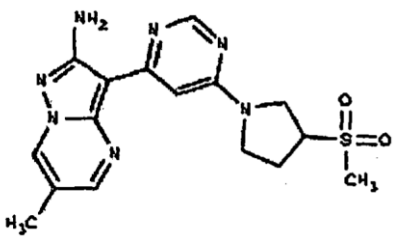
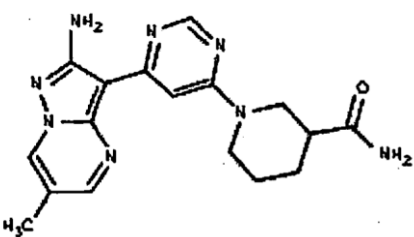
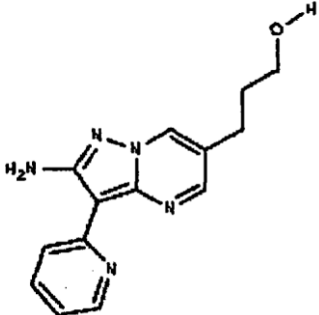
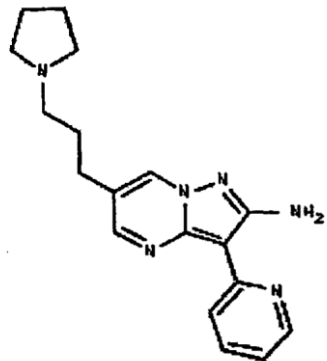
Compuesto N° (V-)	Compuesto
283	
284	
285	
286	
287	

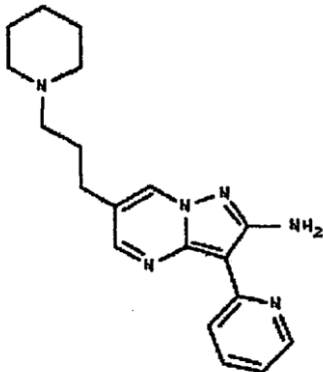
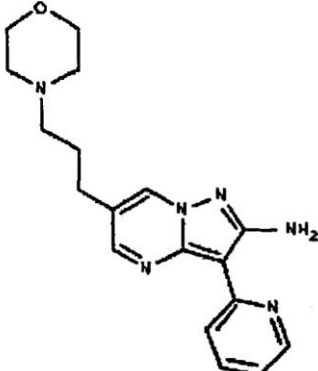
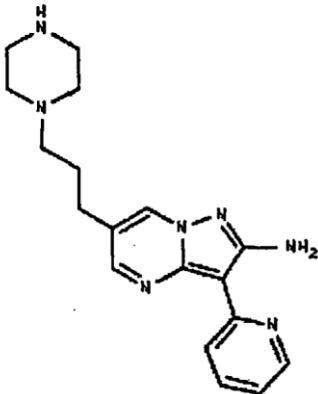
Compuesto N° (V-)	Compuesto
288	
289	
290	
291	
292	

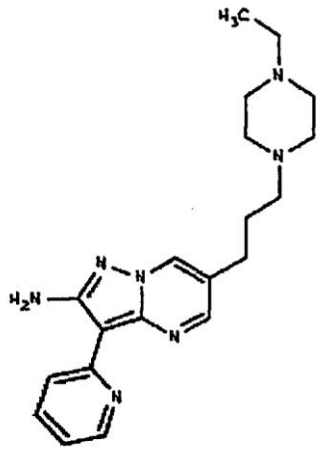
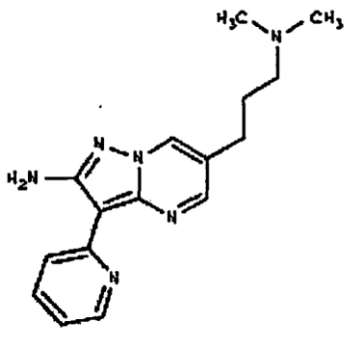
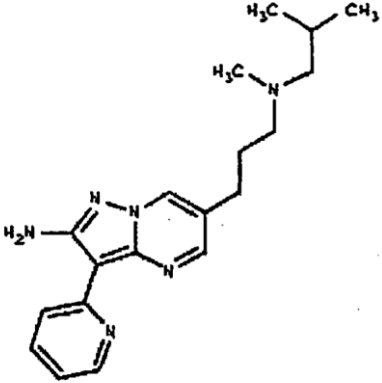
Compuesto N° (V-)	Compuesto
293	
294	
295	
296	
297	

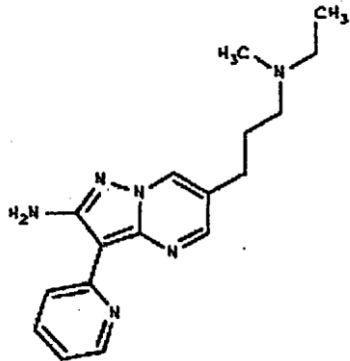
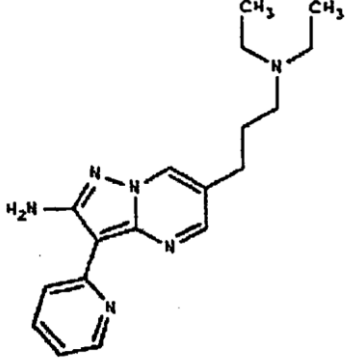
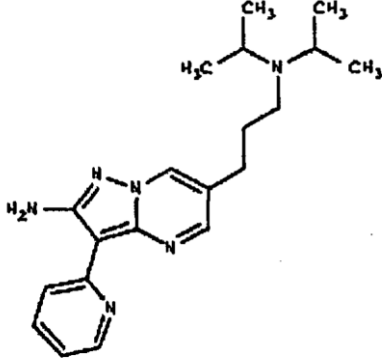
Compuesto N° (V-)	Compuesto
298	
299	
300	
301	
302	

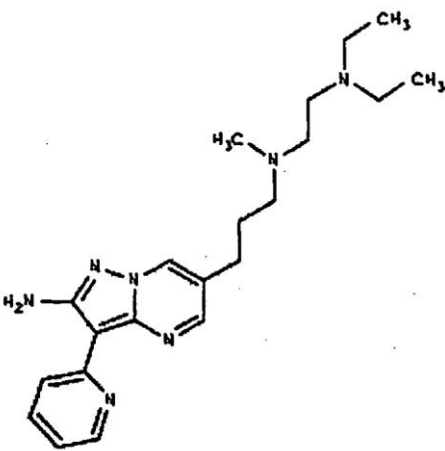
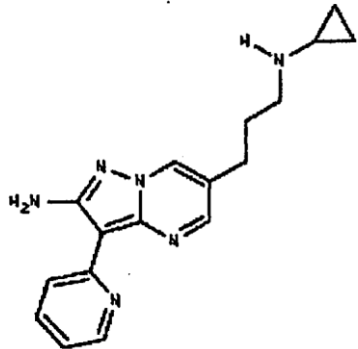
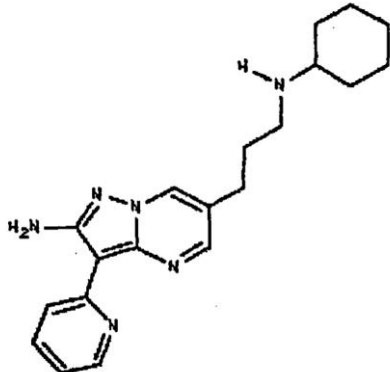
Compuesto N° (V-)	Compuesto
303	 <chem>Cc1cc2nc(N)c3cc(NC4CCCC4c5ccccc5)ccn32n1</chem>
304	 <chem>Cc1cc2nc(N)c3cc(NC4CCCC4CCc5ccccc5)ccn32n1</chem>
305	 <chem>Cc1cc2nc(N)c3cc(NC4CCCC4Cc5ccccc5)ccn32n1</chem>
306	 <chem>Cc1cc2nc(N)c3cc(NC4CCCC4CO)ccn32n1</chem>
307	 <chem>Cc1cc2nc(N)c3cc(NC4CCCC4c5ccc(F)cc5)ccn32n1</chem>

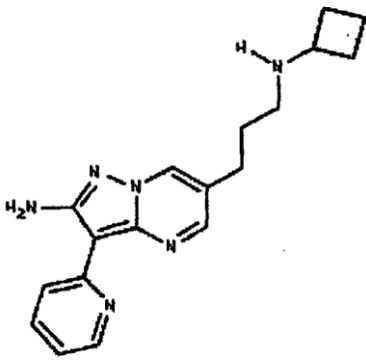
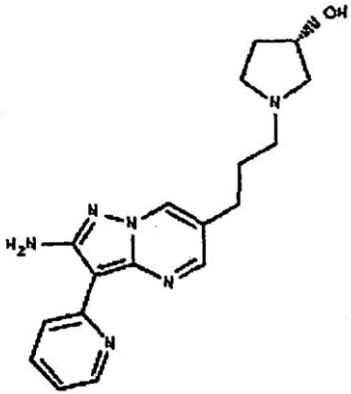
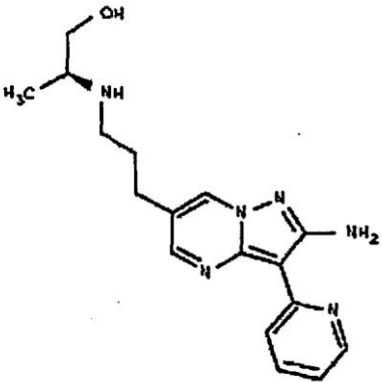
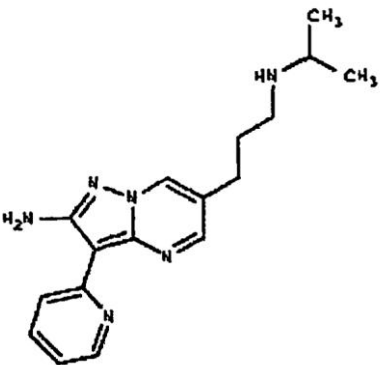
Compuesto N° (V-)	Compuesto
308	
309	
310	
311	

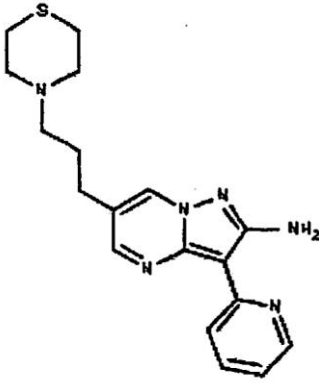
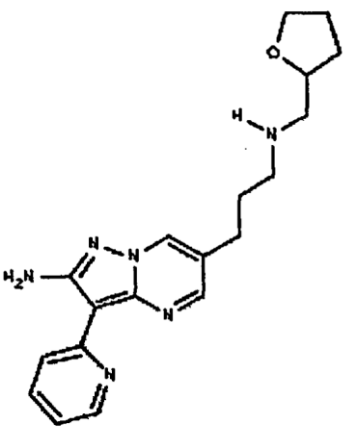
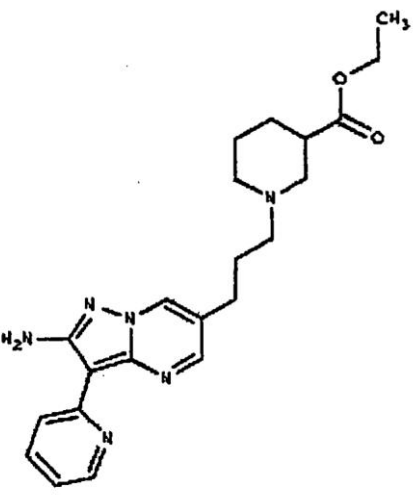
Compuesto N° (V-)	Compuesto
312	 <chem>Nc1nc2cc(NCCN3CCCCC3)ccn2c1-c1ccccn1</chem>
313	 <chem>Nc1nc2cc(NCCN3CCOCC3)ccn2c1-c1ccccn1</chem>
314	 <chem>Nc1nc2cc(NCCN3CCCCN3)ccn2c1-c1ccccn1</chem>

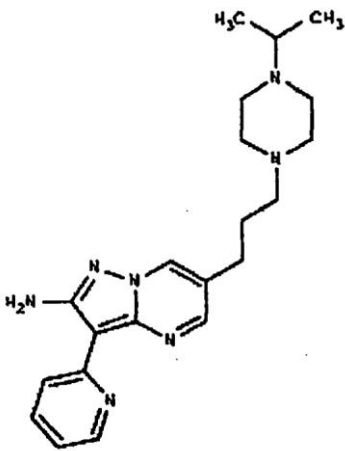
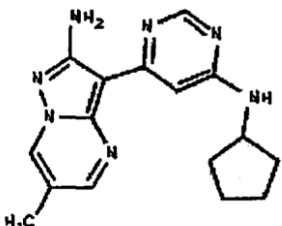
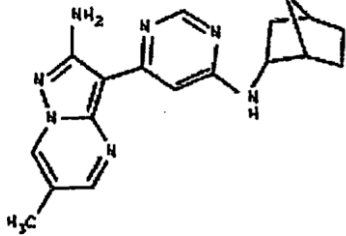
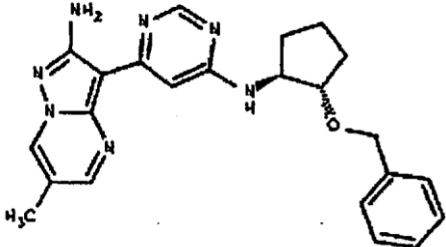
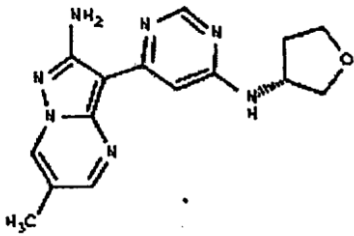
Compuesto N° (V-)	Compuesto
315	 <chem>CN1CCN(CCC2=CN3C(=NC(=C2)C(=C3)C4=CC=CC=N4)CC5=CC=CC=N5)CC1</chem>
316	 <chem>CN(C)CCCC2=CN3C(=NC(=C2)C(=C3)C4=CC=CC=N4)CC5=CC=CC=N5</chem>
317	 <chem>CC(C)CN(C)CCCC2=CN3C(=NC(=C2)C(=C3)C4=CC=CC=N4)CC5=CC=CC=N5</chem>

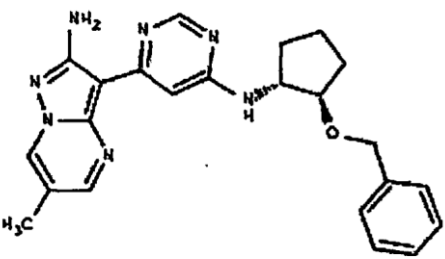
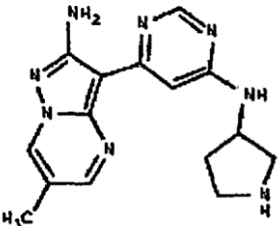
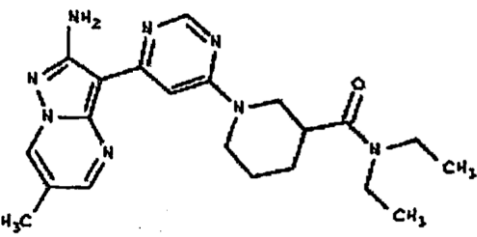
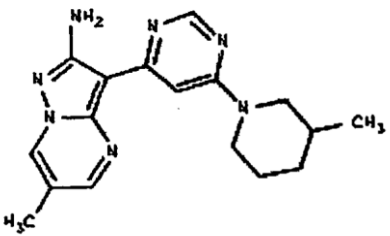
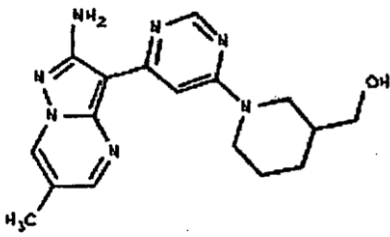
Compuesto N° (V-)	Compuesto
318	 <chem>CCN(CC)CCCC1=CN2C(=NC(=C1)C(=CN2)C3=CC=CC=N3)</chem>
319	 <chem>CC(C)N(CC(C)C)CCCC1=CN2C(=NC(=C1)C(=CN2)C3=CC=CC=N3)</chem>
320	 <chem>CC(C)C(C)N(CC(C)C)CCCC1=CN2C(=NC(=C1)C(=CN2)C3=CC=CC=N3)</chem>

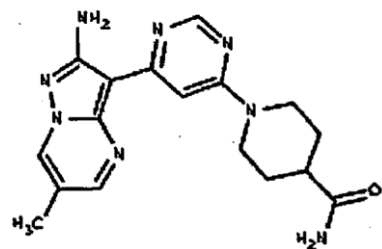
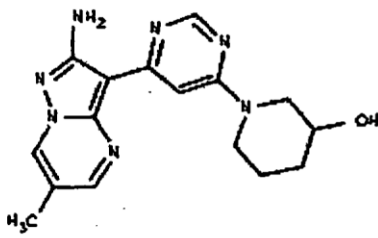
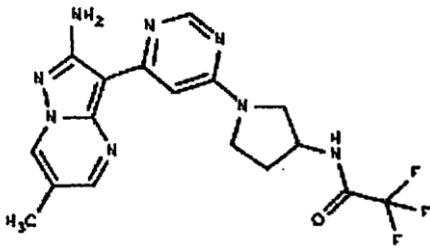
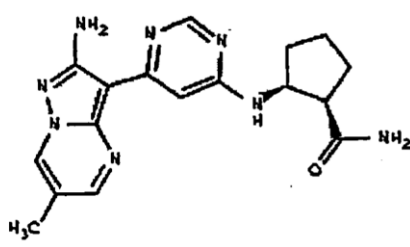
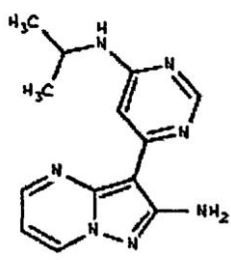
Compuesto N° (V-)	Compuesto
321	 <chem>CCN(CC)CCCNc1ccc2nc3c(ncn3c2c1-c1ccccc1N)N</chem>
322	 <chem>C1CCN1CCCNc2ccc3nc4c(ncn4c3c2-c2ccccc2N)N</chem>
323	 <chem>C1CCN(C1)CCCNc2ccc3nc4c(ncn4c3c2-c2ccccc2N)N</chem>

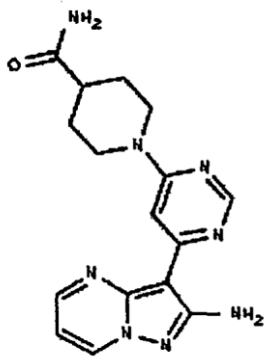
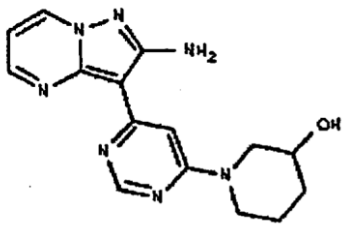
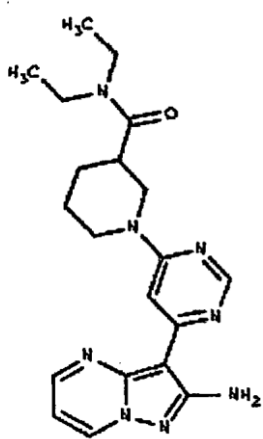
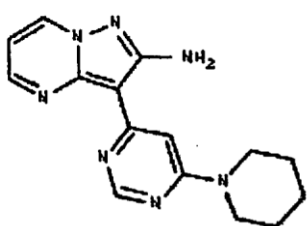
Compuesto N° (V-)	Compuesto
324	 <chem>Nc1nc2c(c1-c1ccncc1)ncnc2CCCCN3CCCC3</chem>
325	 <chem>Nc1nc2c(c1-c1ccncc1)ncnc2CCCCN3CCN(CC3)O</chem>
326	 <chem>CC(C)C(O)NCCCC1=CNC2=C1C(=CNC2-c1ccncc1)N</chem>
327	 <chem>CC(C)CNC1=CC=CNC2=C1C(=CNC2-c1ccncc1)N</chem>

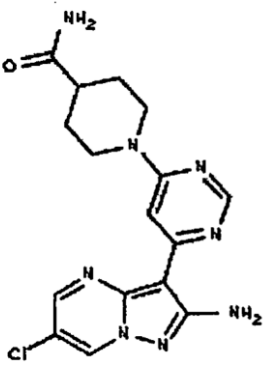
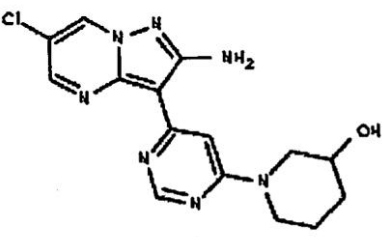
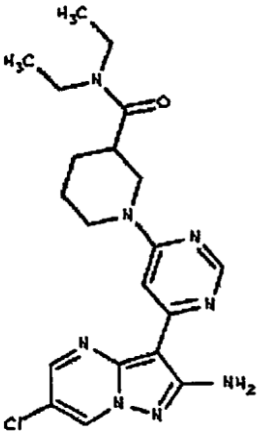
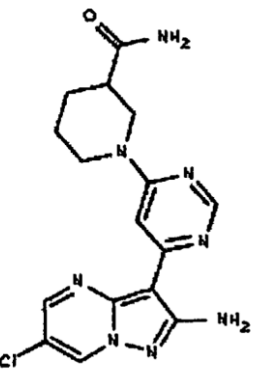
Compuesto N° (V-)	Compuesto
328	 <chem>Nc1nc2cc(CCN3CCSCC3)ccn2c1-c4ccccn4</chem>
329	 <chem>Nc1nc2cc(CCN(CCCO3CCCC3)CC)ccn2c1-c4ccccn4</chem>
330	 <chem>CCOC(=O)C1CCN(CCCc2cc3nc(N)c4cc(C5=CC=CC=N5)nn34)CC1</chem>

Compuesto N° (V-)	Compuesto
331	
332	
333	
334	
335	

Compuesto N° (V-)	Compuesto
336	 <chem>Cc1cc2nc(N)c3cc(NC(=O)Cc4ccccc4)cc3n2n1</chem>
337	 <chem>Cc1cc2nc(N)c3cc(NC4CCCC4)cc3n2n1</chem>
338	 <chem>CCN(CC)C(=O)C1CCN(C1)c2cc3c(N)nc4cc(C)ccn4c3n2</chem>
339	 <chem>Cc1cc2nc(N)c3cc(NC4CCCCC4C)cc3n2n1</chem>
340	 <chem>OCc1cc2nc(N)c3cc(NC4CCCCC4)cc3n2n1C</chem>

Compuesto N° (V-)	Compuesto
341	
342	
343	
344	
345	

Compuesto N° (V-)	Compuesto
346	 <chem>NC(=O)C1CCN(C1)c2ncnc3c2c4c[nH]c5cccnc45N</chem>
347	 <chem>Nc1c2c[nH]c3ccccc13c4c[nH]c5cc(N6CCCCC6O)nc45</chem>
348	 <chem>CN(C)C(=O)C1CCN(C1)c2ncnc3c2c4c[nH]c5cccnc45N</chem>
349	 <chem>Nc1c2c[nH]c3ccccc13c4c[nH]c5cc(N6CCCCC6)nc45</chem>

Compuesto N° (V-)	Compuesto
350	
351	
352	
353	

65. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-64 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 66. La composición de la reivindicación 65, que comprende, adicionalmente, un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, inflamatoria, proliferativa, hiperproliferativa, o una enfermedad mediada inmunológicamente, incluyendo rechazo de órganos o tejidos transplantados y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

10 67. Un procedimiento de inhibición de la actividad de la familia cinasa Tec *in vitro* en una muestra biológica; procedimiento que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-64 o una composición que comprenda dicho compuesto.

15 68. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 67, en el que el procedimiento comprende inhibir la actividad de Itk.

20 69. El uso de una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-64 en la fabricación de un medicamento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre una enfermedad autoinmune, inflamatoria, proliferativa, o hiperproliferativa o una enfermedad mediada inmunológicamente.

25 70. El uso de acuerdo con la reivindicación 69, en el que la enfermedad o trastorno es asma, rinitis aguda, alérgica, rinitis atrófica, rinitis crónica, rinitis membranosa, rinitis estacional, sarcoidosis, pulmón de granjero, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriática y enfermedad de Reiter); enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, psoriasis, esclerosis sistémica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras
30 dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo bulloso, epidermolisis bullosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilias cutáneas, uveítis, alopecia, queratoconjuntivitis vernal, enfermedad celiaca, proctitis, gastro-enteritis eosinófila, mastocitosis, pancreatitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, alergias relacionadas con la
35 comida, esclerosis múltiple, arterosclerosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA),

lupus eritematoso, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome nefrítico, fascitis eosinófila, síndrome hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome de Sezary y púrpura trombocitopénica idiopática, reestenosis después de angioplastia, tumores, arterosclerosis, lupus sistémico eritematoso, rechazo de aloinjerto
 5 incluyendo, sin limitación, rechazo de aloinjerto agudo y crónico posterior, por ejemplo, a transplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; y enfermedad crónica de injerto frente a huésped.

71. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-64, o
 10 una composición que comprende dicho compuesto, en la fabricación de un medicamento para tratar o reducir la gravedad de un cáncer, preferiblemente cáncer renal, en un paciente que lo necesite.

72. Un procedimiento de inhibición de la actividad de la proteína cinasa c-Met *in vitro* en
 15 una muestra biológica que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-64 o una composición que comprenda dicho compuesto.

73. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-64, o
 20 una composición que comprenda dicho compuesto, en la fabricación de un medicamento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre un glioblastoma, un carcinoma gástrico o un cáncer seleccionado entre cáncer de colon, mama, próstata, cerebro, hígado, pancreático o pulmón en un paciente que lo necesite.

74. El uso de acuerdo con la reivindicación 73, en el que dicha enfermedad o afección es
 25 carcinoma gástrico.

75. El uso de acuerdo con la reivindicación 73, en el que dicha enfermedad o afección es
 30 glioblastoma o un cáncer seleccionado entre mama, colon o hígado.

76. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-64, o
 una composición que comprenda dicho compuesto, en la fabricación de un medicamento para
 inhibir la metástasis tumoral en un paciente.

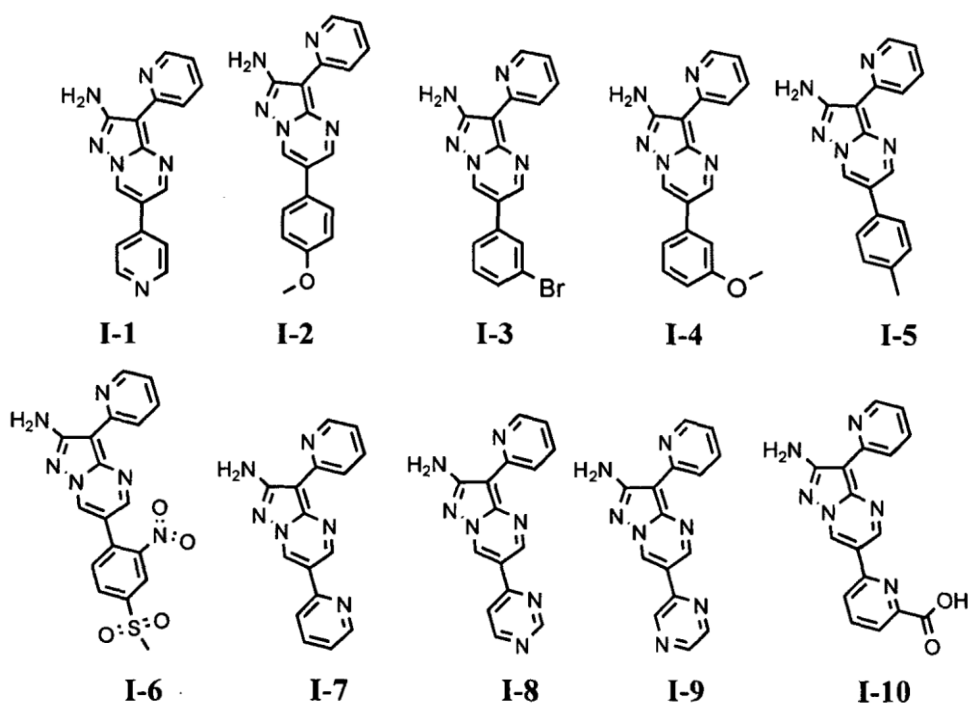
77. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-64, o

una composición que comprenda dicho compuesto, en la fabricación de un medicamento para tratar melanoma, mieloma, leucemia, linfoma, neuroblastoma, o un cáncer seleccionado entre colon, mama, gástrico, de ovario, del cuello del útero, de pulmón, del sistema nervioso central (CNS), renal, de próstata, de vejiga o pancreático, en un paciente que lo necesite.

5

78. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

Tabla 1



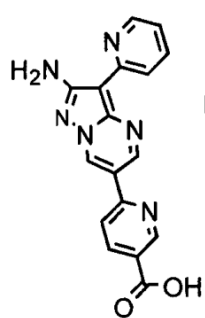
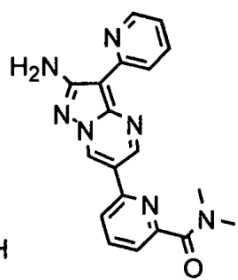
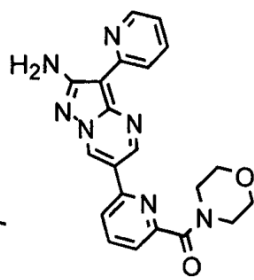
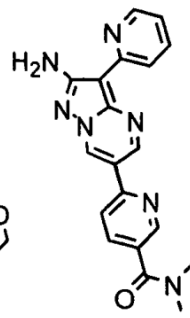
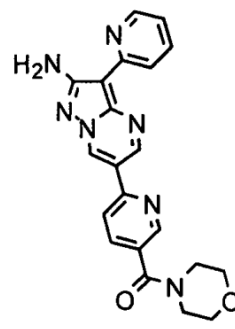
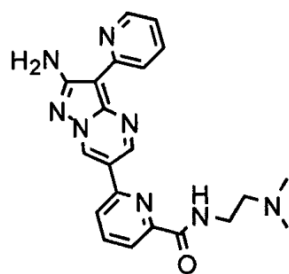
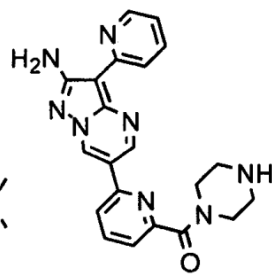
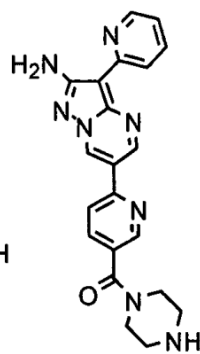
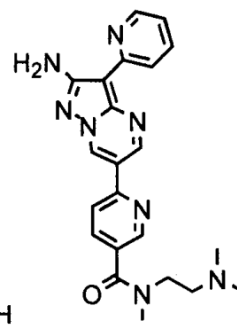
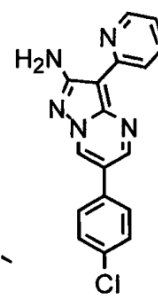
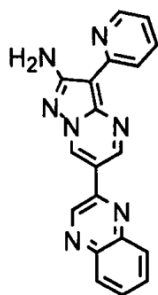
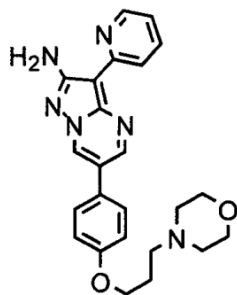
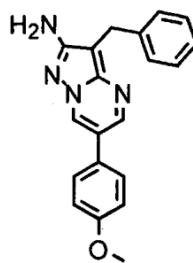
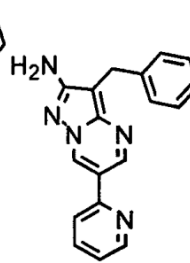
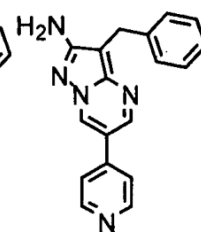
**I-11****I-12****I-13****I-14****I-15****I-16****I-17****I-18****I-19****I-20****I-21****I-22****I-23****I-24****I-25**

Tabla 2

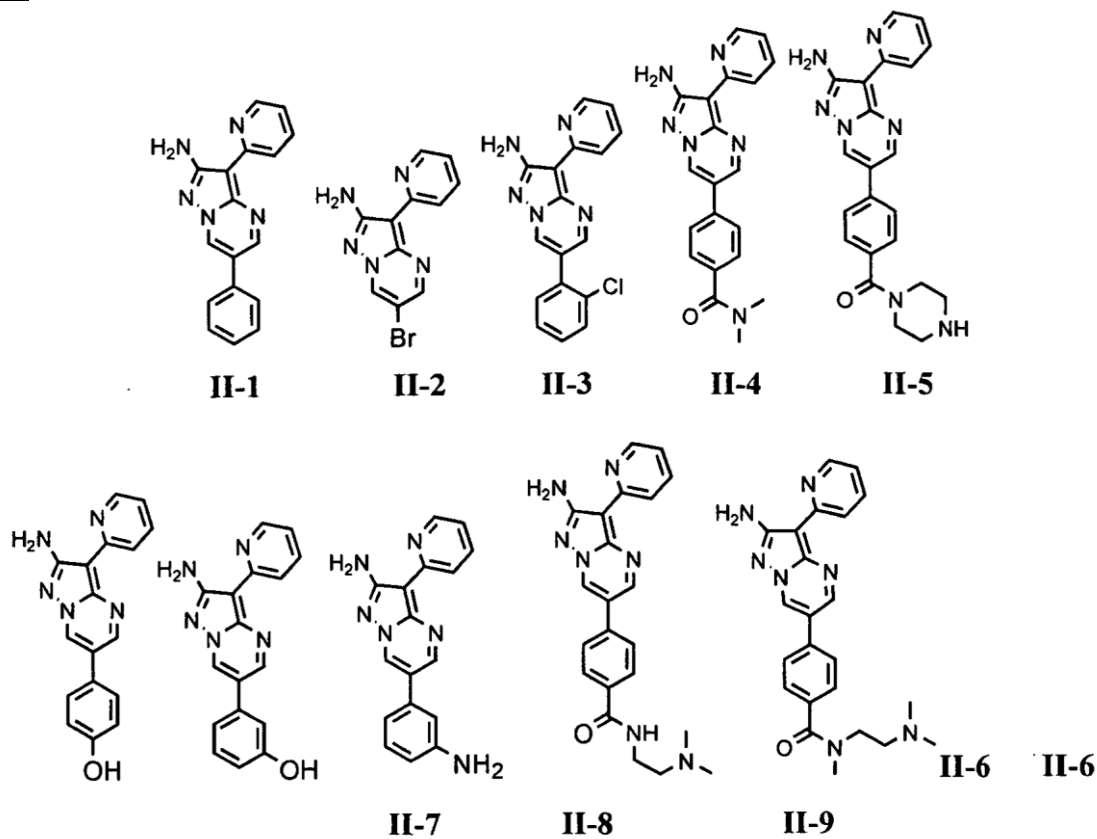


Tabla 3

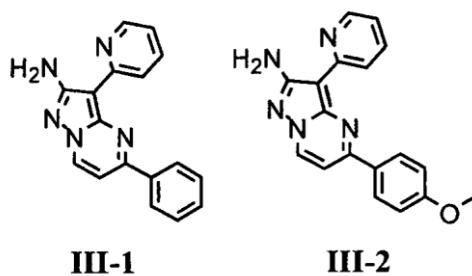


Tabla 4

